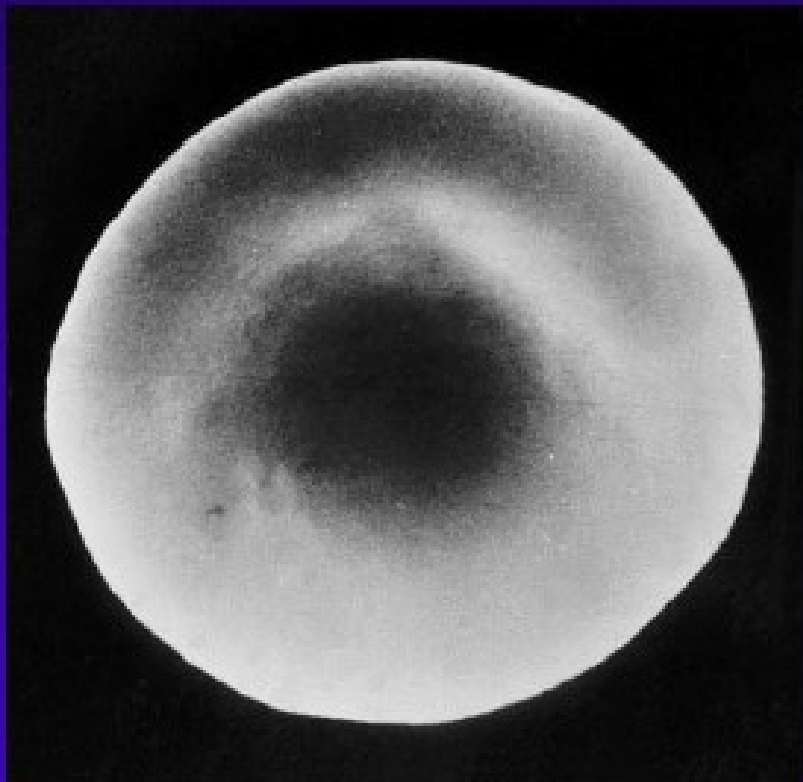


Anemie

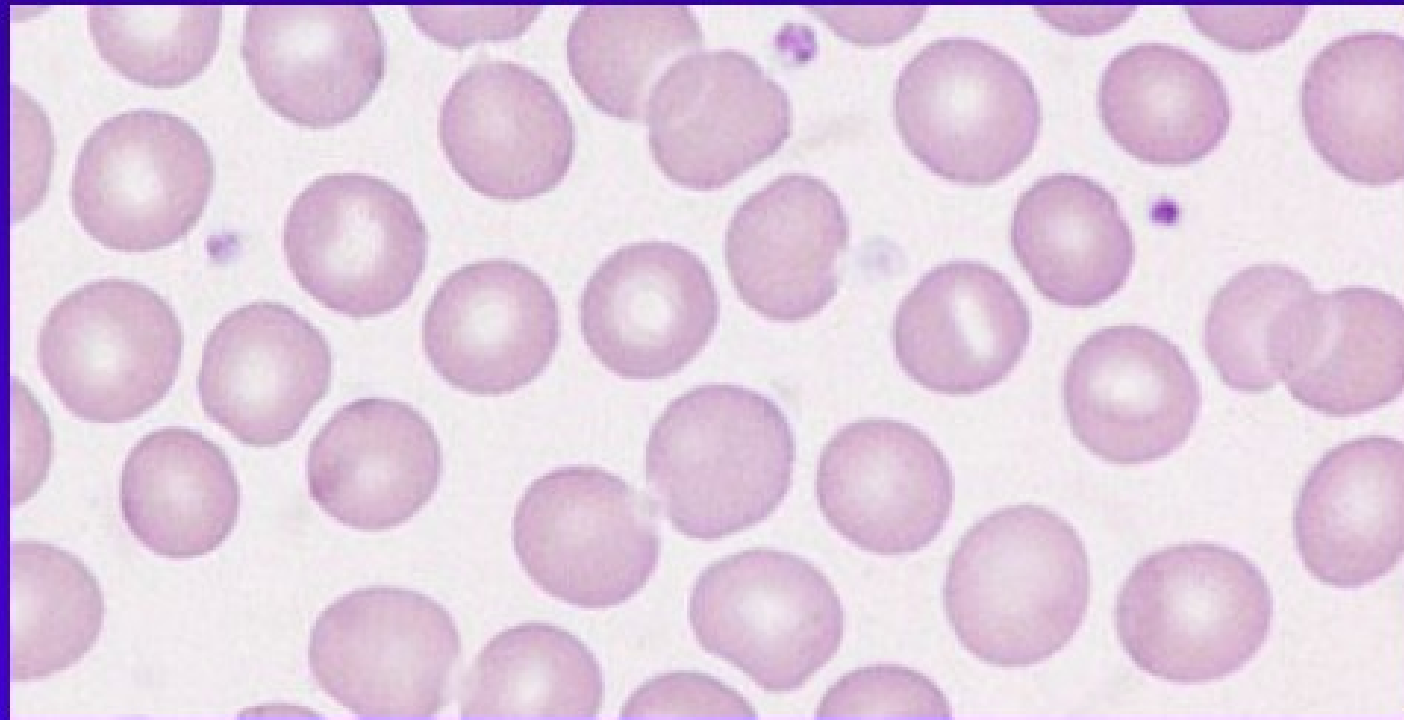
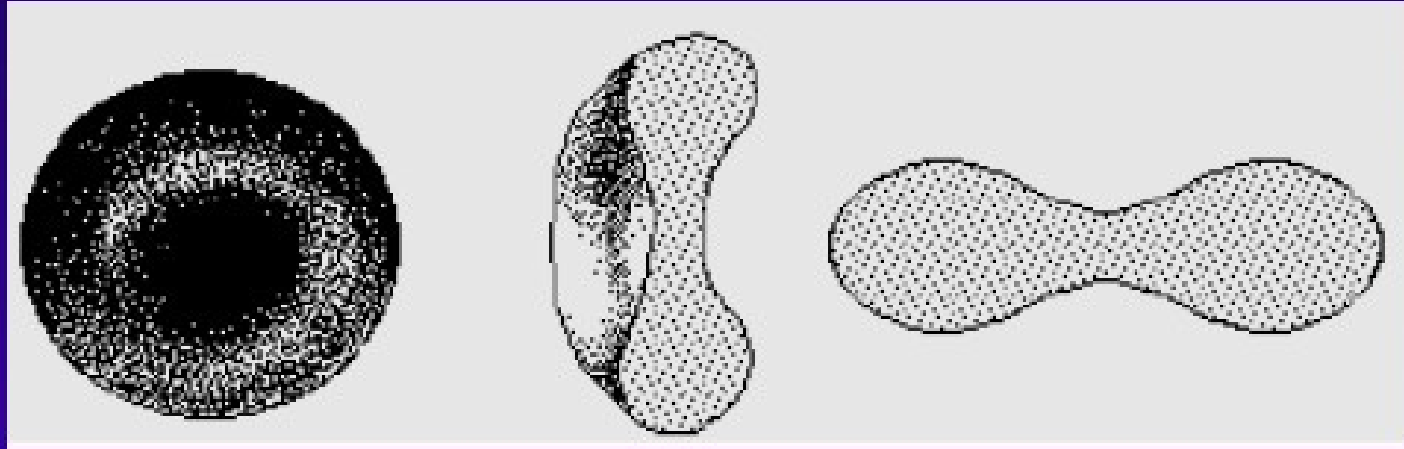
Morfologia e Funzione dei GR



L'eritrocito è una cellula priva di nucleo, a forma di disco biconcavo. Il suo diametro è di 6-8 μm e il suo volume è di 80-100 μ^3 . Nel sangue in condizioni normali sono presenti in numero variabile da 4 a 5.5 milioni/ mm^3 . Hanno una vita media di circa 120 giorni.

Morfologia e Funzione dei GR

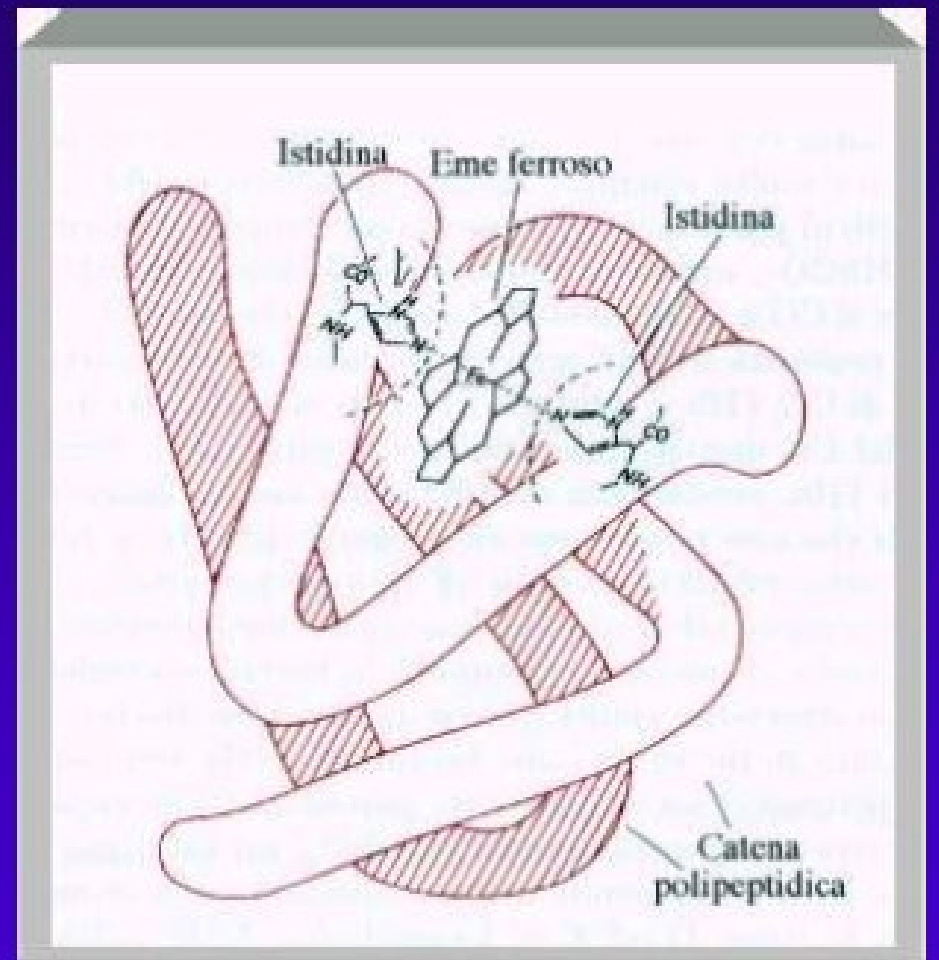
Deformabilità



S/V
= \uparrow

Morfologia e funzione dei GR

L'emoglobina è una grossa molecola che si forma nel midollo osseo a partire da due componenti: l'EME con atomi di ferro e una proteina a forma di doppia catena, globina, alla cui formazione provvedono principalmente la Vitamina B12 e l'Acido Folico.



Morfologia e funzione dei GR

I globuli rossi contengono emoglobina deputata al trasporto dell'ossigeno, dai polmoni alla periferia, e dell'anidride carbonica (prodotto terminale del metabolismo cellulare) dai tessuti periferici ai polmoni dove avviene lo scambio: $O^2 \rightarrow CO^2$.

L'emoglobina costituisce il 30-36% dell'intero volume. In pratica l'eritrocito è un vagone carico di emoglobina.



Definizione

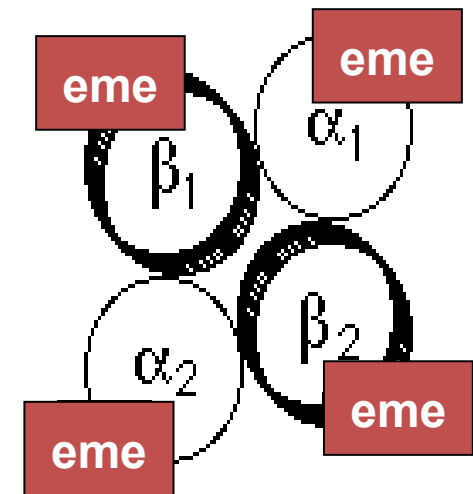
Per anemia si intende una riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico

	maschi	femmine
-WHO* (1968)	Hb <13g/dL	Hb <12g/dL
-NCCN** (2002)	Hb <14g/dL	Hb <12g/dL
-National Kidney Foundation Guidelines (2006)	Hb <13.5g/dL	Hb <12.0g/dL

- GRADO 1: anemia lieve: Hb 10-WNL g/dL
- GRADO 2: anemia moderata: Hb 8.0-9.9 g/dL
- GRADO 3: anemia severa: Hb 6.5- 7.9 g/dL
- GRADO 4: anemia a rischio per la vita: Hb < 6.5 g/dL

* World Health Organization (1968)

** National Comprehensive Cancer Network Guidelines (2002)



Prevalenza di anemia

- La prevalenza aumenta con l'età a partire dai 65 anni con un picco massimo dopo gli 80 anni
- Tra 50--55 anni 3% negli uomini e 6% nelle donne
- A 65 anni 21% negli uomini e 16% nelle donne
- Circa il 40% dei pazienti anziani ospedalizzati

Esami di laboratorio: emocromo

Table 1-1 **Assessing Blood Status**

Laboratory Test	Reference Range*
Hb	
• Males	14.0 g/dL – 17.4 g/dL
• Females	12.3 g/dL – 15.3 g/dL
Hct	
• Males	41.5% - 50.4%
• Females	36.0% - 45.0%
MCV	80 fL – 96 fL
MCH	27.5 pg/cell - 33.2 pg/cell
MCHC	33.4 g/dL - 35.5 g/dL
Reticulocytes	0.5% - 2.5%

Esami di laboratorio

Conta reticolocitaria:

- Reticolociti: GR immessi da poco tempo in circolo da midollo osseo
- Il normale conteggio è compreso tra **1-2%**, riflettendo il turn-over giornaliero dello 0,8-1% dei GR
- In caso di anemia la % dei reticolociti può essere aumentata, anche se il loro numero assoluto è invariato

Esami di laboratorio: ferrocinetica

Table 1-2 **Assessing Iron Status**

Laboratory Test	Reference Range*
Serum iron	60 µg/dL – 150 µg/dL
TIBC	250 µg/dL – 435 µg/dL
TSAT	
• Males	20% - 50%
• Females	15% - 50%
Serum ferritin	
• Males	20 ng/mL – 250 ng/mL
• Females	10 ng/mL – 120 ng/mL

Classificazione per difetto funzionale

- 1. Ipoproliferazione:** difetti nella produzione midollare (>75% delle anemie)
- 1. Eritropoiesi inefficace:** difetti della maturazione dei GR
- 1. Perdita ematica-emolisi:** ridotta sopravvivenza eritrocitaria

Anemie ipoproliferative

Si accompagna a un basso indice di produzione reticolocitaria, mentre la morfologia eritrocitaria resta normale (anemia normocromica, normocitica)

Insufficienza midollare che non consente la proliferazione del midollo eritroide da:

- **Danno midollare** (fibrosi, infiltrazione)
- **Sideropenia lieve;**
- **Inadeguata stimolazione EPO** (danno renale, soppressione EPO da ctk infiammatorie, ridotta richiesta O₂ tissutale da mal. metabolica, es. ipotiroidismo)

Anemie ipoproliferative

Esami utili: Fe, TIBC, ferritina, fx renale, fx tiroidea.

2° livello biopsia ossea o mieloaspirato

Ipoproliferativa da malattia cronica:

- Sideremia bassa
- TIBC normale o bassa
- Ferritina sierica normale

Anemie da alterazione maturazione

Si accompagna a un indice di produzione reticolocitaria molto basso, macro o microcitosi

- 1. Difetti della maturazione nucleare:** associate a macrocitosi e anomalo sviluppo midollare.

Causate da deficit vitamina B12 e acido folico, o danno farmacologico (metotrexato)

- 1. Alterazione maturazione citoplasmatica:** associate a microcitosi e ipocromia, di solito secondarie a difetti della produzione di Hb.

Derivano da grave sideropenia (con ferritinemia molto bassa) o anomalie della sintesi globinica o dell'eme.

ANEMIE EMOLITICHE di interesse in Medicina d'Urgenza (possibili manifestazioni acute gravi)

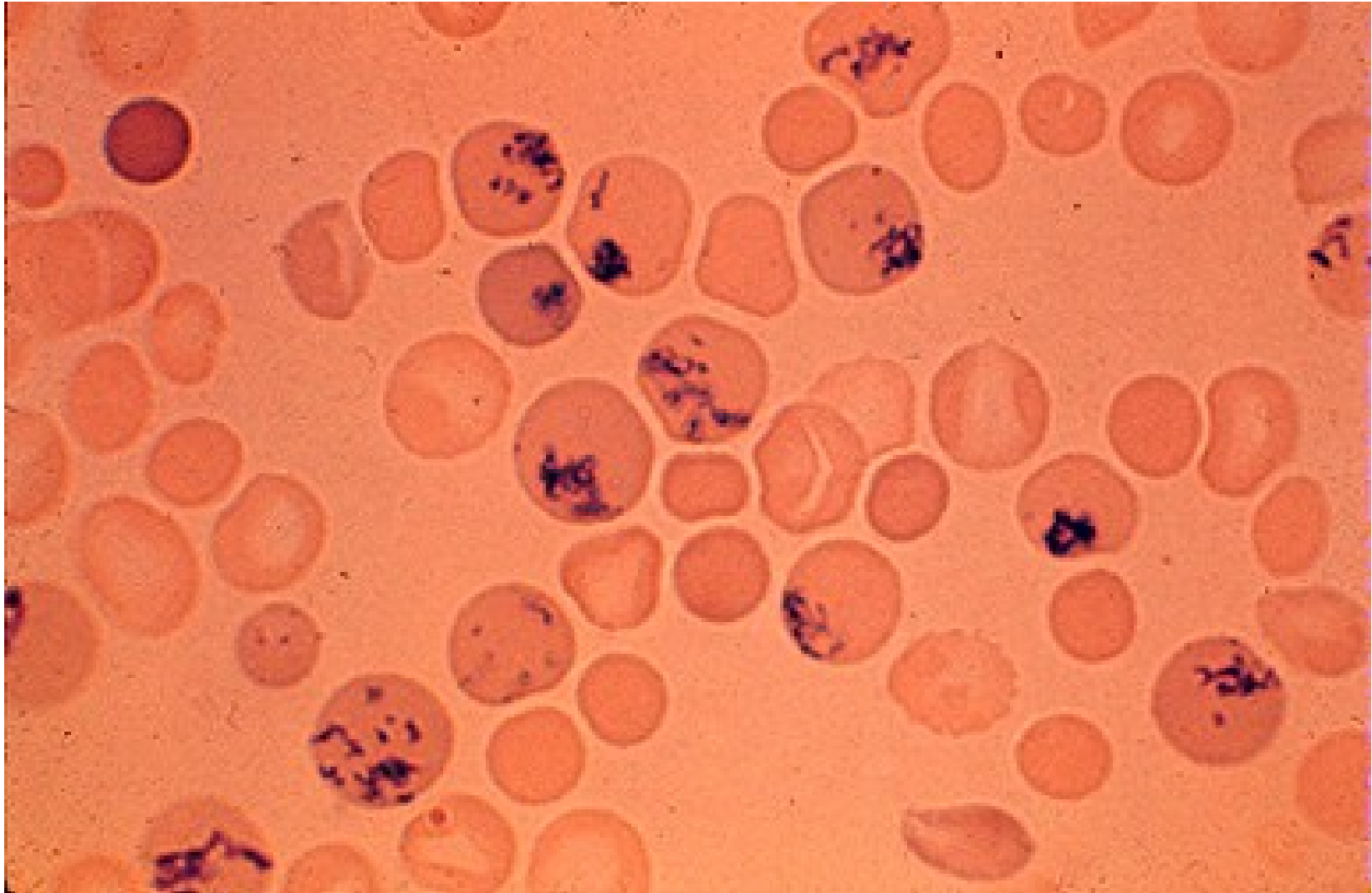
1. Anemie IMMUNOEMOLITICHE (da autoanticorpi)
 1. crisi emolitiche da assunzione di sostanze ossidanti in soggetti con DEFICIT DI G6PD o con altre Hbpatie.
 1. anemie "MICROANGIOPATICHE" (in corso di malattie che comportano alterazioni della microcircolazione con conseguente frammentazione delle emazie)

ANEMIE EMOLITICHE: ES. DI LABORATORIO

- MCV normale o lievemente ↑
- Reticolociti ↑↑
- Bilirubina ↑↑ (indiretta)
- LDH ↑
- Aptoglobina ↓
- Striscio periferico (microsferociti, schistociti)

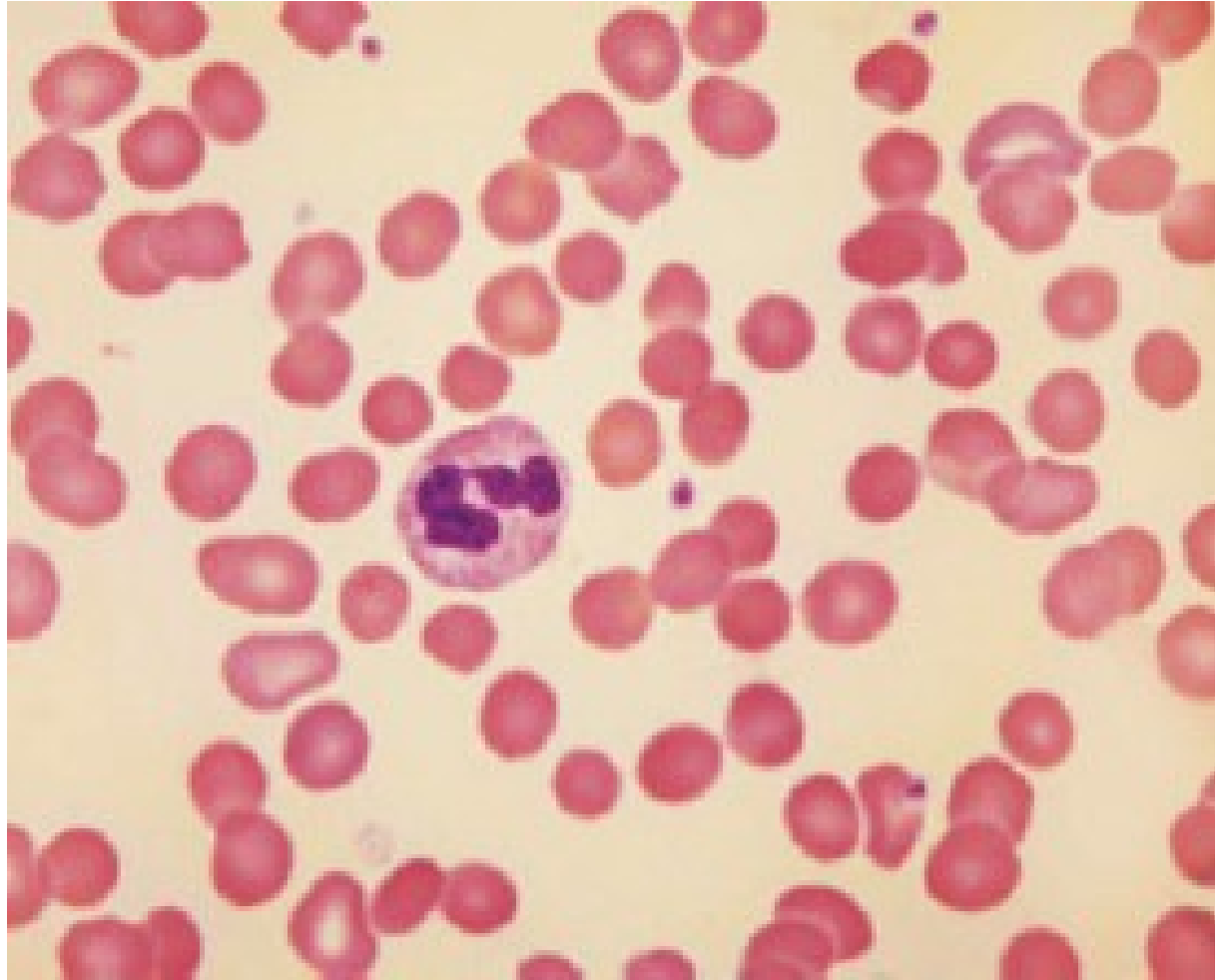
Att.ne: nessuno di questi esami consente di stabilire con certezza la presenza di emolisi. Essi vanno interpretati nel contesto clinico (anamnesi + E.O.)

Reticolocitosi



GR “giovani”, contenenti “reticolo” (ribosomi, che si colorano con bleu brillante di cresile), neo-immessi in circolo dal midollo osseo per compensare la distruzione/perdita di GR.

Microsferociti nello striscio di sangue periferico



Soprattutto nella sferocitosi ereditaria, ma anche, in minor misura, nelle anemie immunoemolitiche.

Classificazione delle anemie emolitiche autoimmuni

In base alle caratteristiche dell'auto-Ab

- Ab caldi (IgG, IgA): optimum termico a 37 °C
- Ab freddi (IgM): optimum termico a 4 °C
- Ab misti: pantermici

In base alla presenza o meno di mm. associate

- Primitive
- Secondarie
 - LES o altri disordini immunologici
 - mm. Linfoproliferative croniche (es. LLC)
 - infezioni (es. Mycoplasma Pn.)
 - farmaci (es. alfa-metil-dopa)

Sintomi e segni dell'AEA

In genere l'anemia è di media gravità (Hb 8-10 g/dl).

E.O.: pallore, ittero, tachicardia, soffio sistolico, \pm segni della malattia di base.

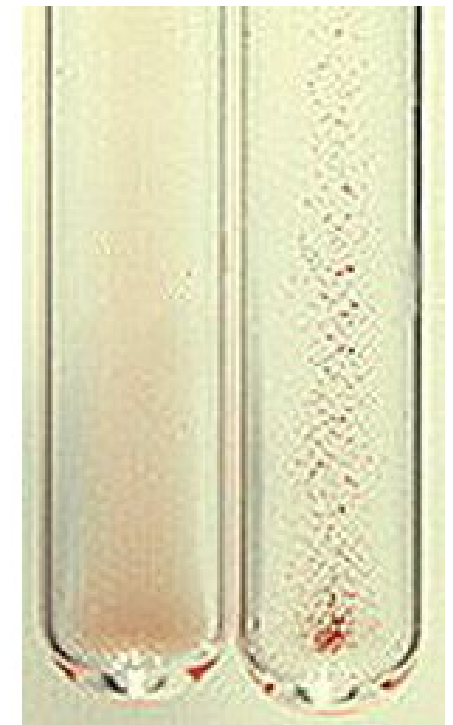
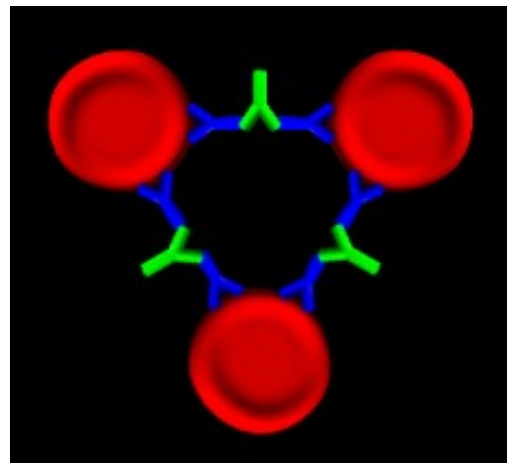
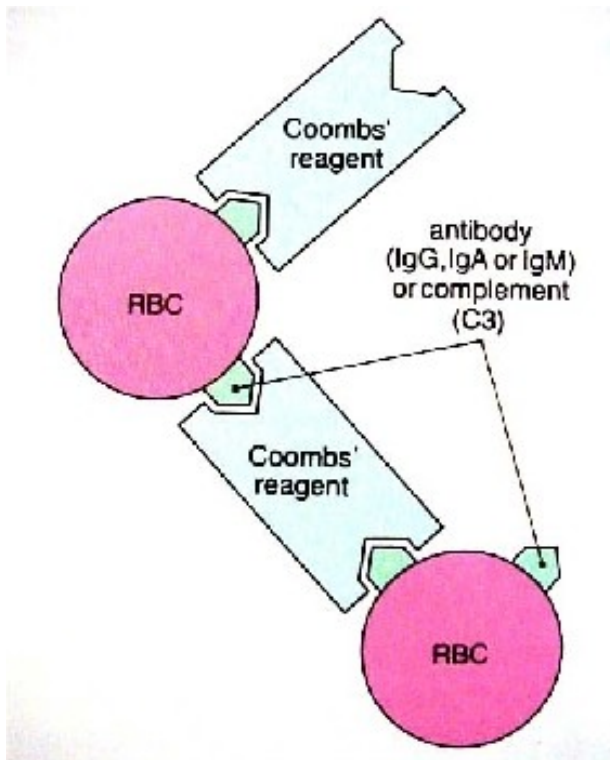
Sintomi: astenia, dispnea da sforzo, cefalea pulsante, palpitazioni, capogiri.

Possibili forme "fulminanti" (Hb anche < 4 g/dl) in cui il pz. accusa segni di ipossia cerebrale (torpore, sonnolenza), scompenso cardiocircolatorio e/o crisi anginose.

DIAGNOSI DI AEA

il Test di Coombs diretto

(GR del pz. + siero contenente Ab contro le Ig umane = agglutinazione): evidenza auto-Ab adesi alle emazie e fornisce la specificità anticorpale



DAT negative positive

DAT= Direct Antiglobulin Test

TERAPIA IN URGENZA DELLE AEA

Corticosteroidi: prednisione 1-2 mg/Kg/die PO o EV
(in un secondo tempo associare altri immunosoppressori o considerare splenectomia)

Plasmaferesi: da considerare solo nei casi particolarmente gravi e incontrollabili

Trasfusione di GRC: generalmente inutile, può essere dannosa (↑ emolisi, con reazioni acute).

Da considerare tuttavia nei casi gravi.

Spesso è difficile ottenere emazie compatibili.

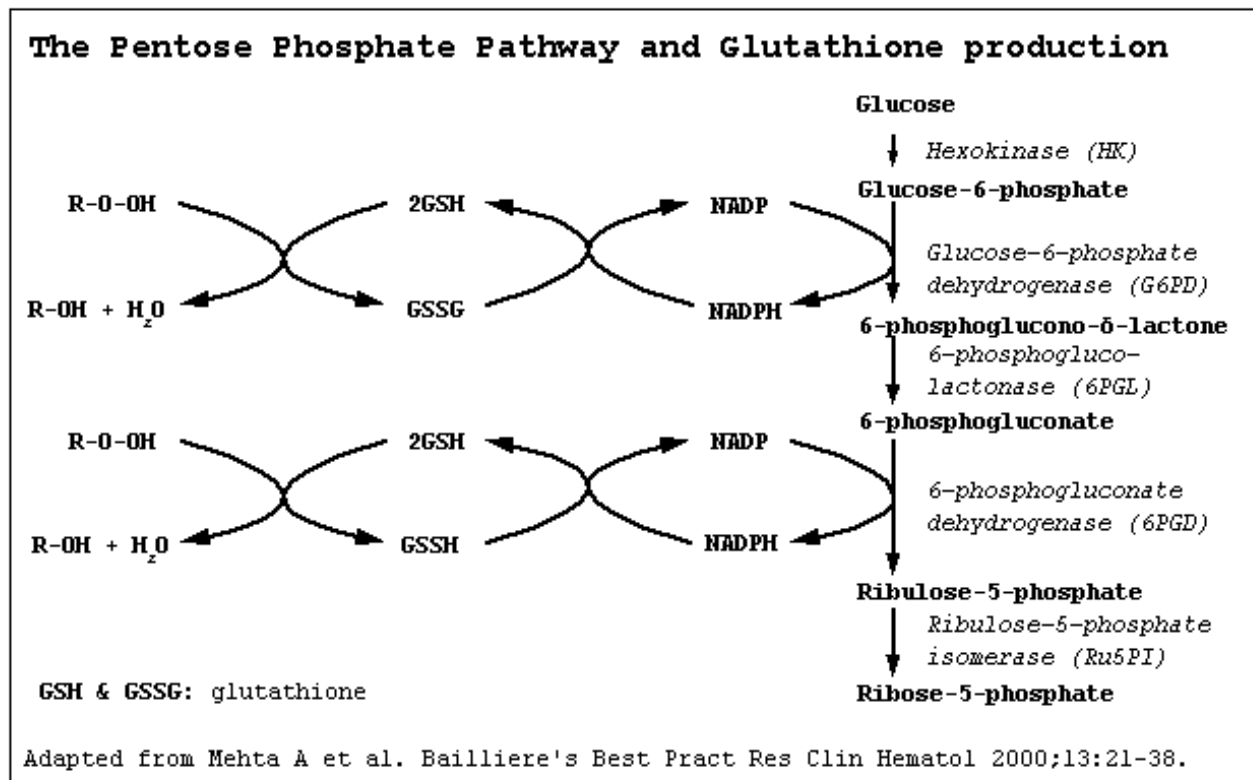
Si usano quelle meno incompatibili, che vanno infuse lentamente e sotto copertura steroidea.

FAVISMO o DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO-DEIDROGENASI (G6PD)

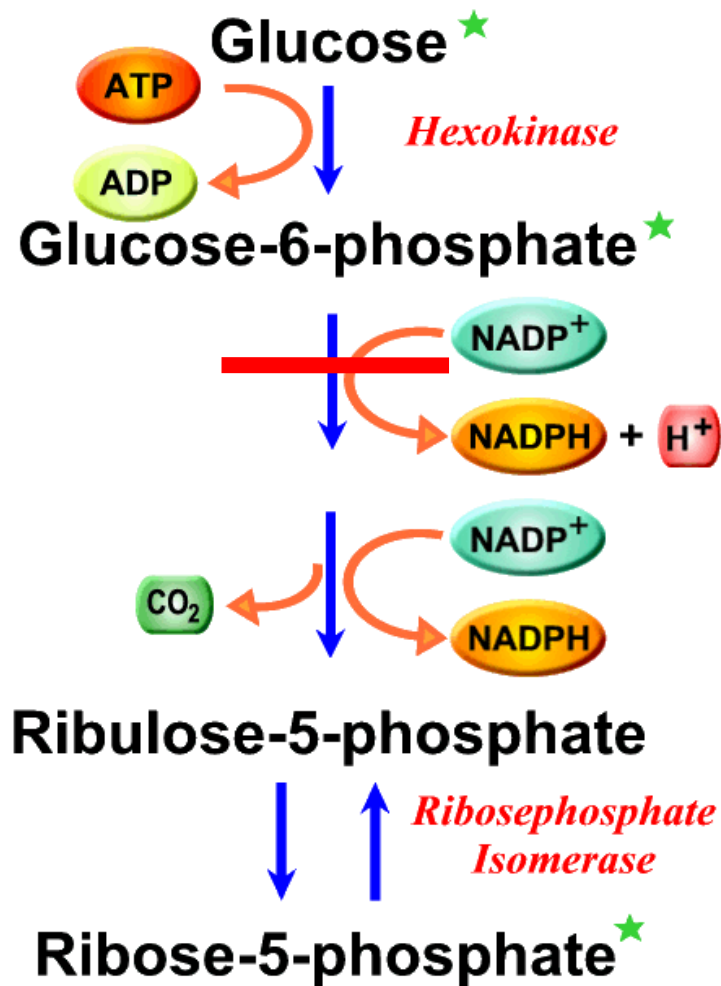


Glucosio -6-Fosfato-Deidrogenasi

enzima fondamentale per il metabolismo del glucosio attravs. la via dei Pentoso Fosfati, necessaria per la sintesi di NADPH, a sua volta necessario per mantenere il GLUTATIONE (GSH) allo stato ridotto, e quindi efficace nel proteggere i GR dallo “stress ossidativo”.



Deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi

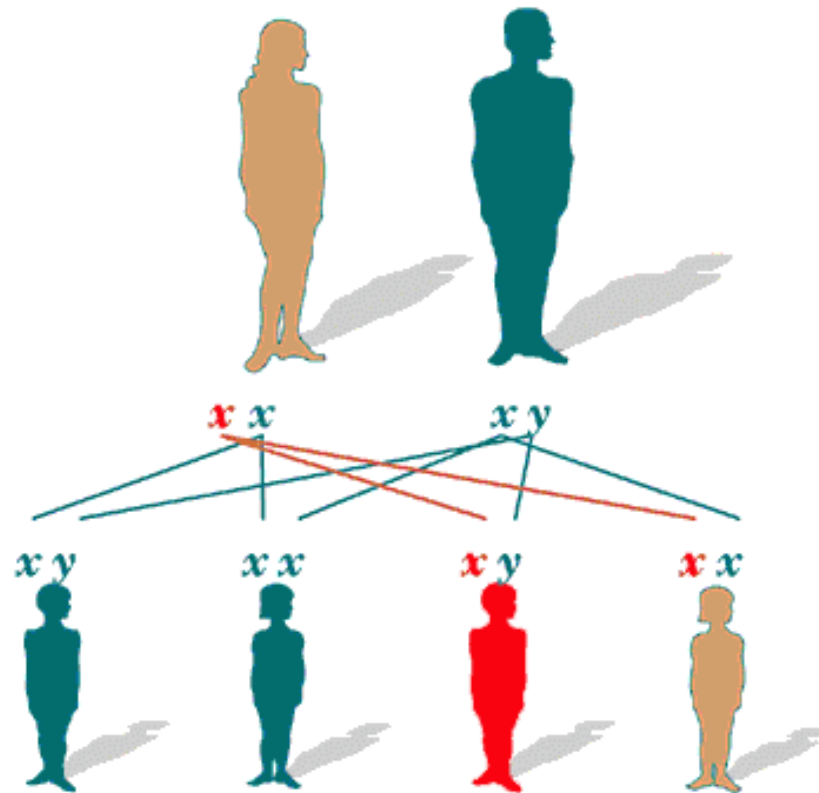


mutazioni → enzima “labile” (T_{1/2} 13 gg. nella variante A-)
↓ difese antiossidanti del GR
(x insuff. formazione di NADPH → ↓GSH)

in condizioni di stress ossidativo (farmaci, fave, infezioni)...
→ ossidazione dell’Hb e delle proteine di membrana
→ Emolisi intravascolare → emoglobinuria

Deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi

Gene localizzato sul cromosoma X (colpisce sopr. i maschi)
Comune nella razza Nera e nell'area Mediterranea



Deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi: clinica

Entro 24-48 h dall'assunzione di farmaci o dall'ingestione di fave

→nausea, vomito, cefalea, brividi, febbre, dolori addominali e lombari, emoglobinuria (urine di colore dal rosso-marrone al nero), ittero.

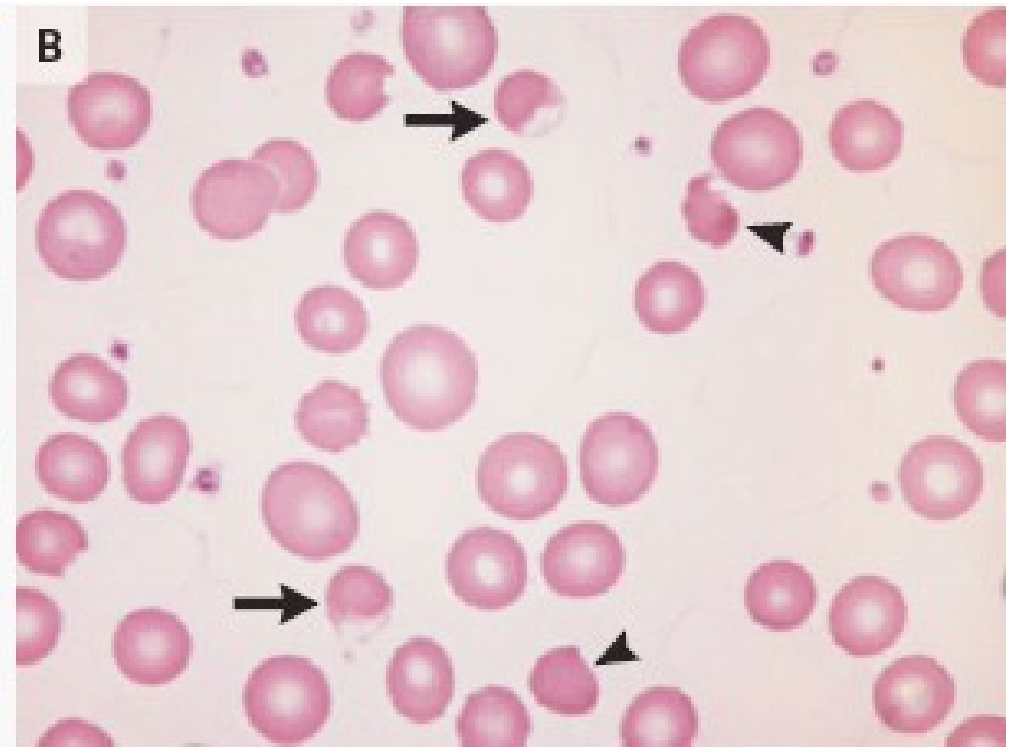
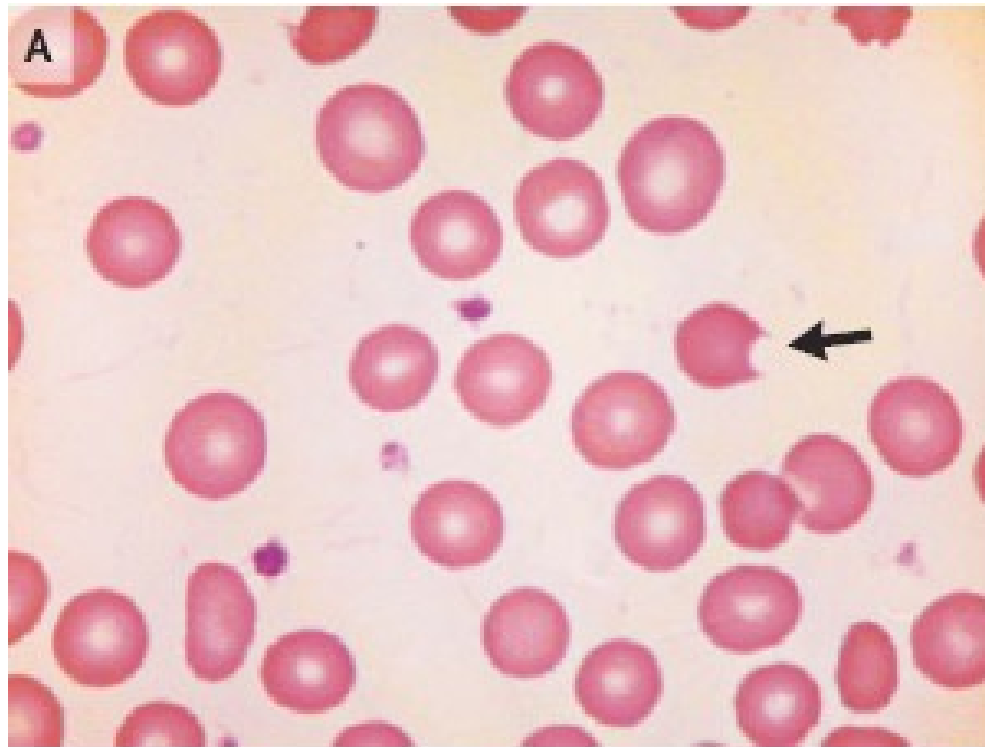
La crisi tende a risoluzione spontanea, tuttavia nei casi gravi è possibile lo sviluppo di insufficienza renale acuta.

Deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi: Diagnosi

Diagnosi semplice se il pz. è portatore noto del deficit, più difficile se il soggetto ignora tale condizione.

Dosaggio della G6PD subito dopo la crisi spesso falsamente normale (per l'immissione in circolo di GR "giovani" con attività enzimatica normale).

Deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi: diagnosi – striscio periferico



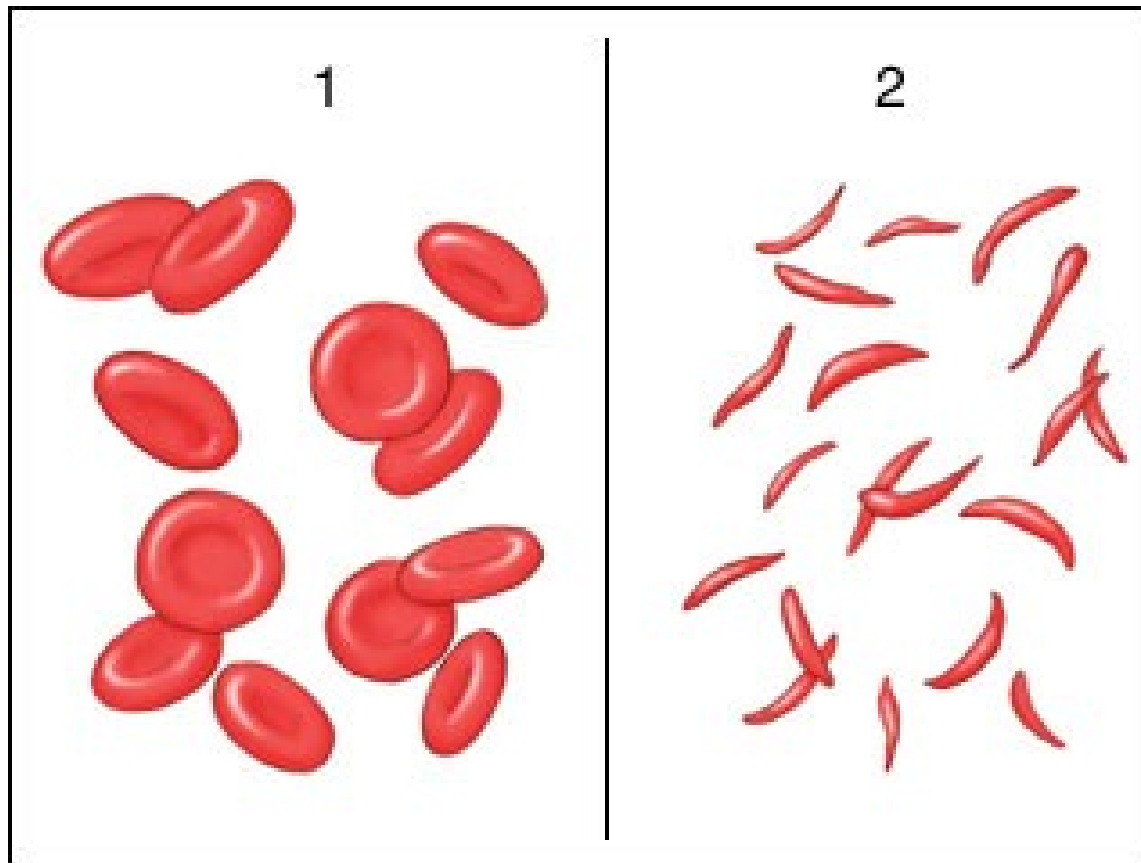
Anemia Falciforme (DREPANOCITOSI)

- Emoglobinopatia (HbS) : 25-30% neonati in Africa Occidentale sono eterozigoti (=“portatori”). 30 milioni nel mondo.
- La malattia è manifesta negli omozigoti
- Anemia emolitica cronica (Hb ~ 8 g/dl) il cui decorso è costellato da una serie di eventi acuti (crisi dolorose vaso-occlusive) che richiedono provvedimenti d’urgenza.

Anemia Falciforme (DREPANOCITOSI)

Riconoscimento in urgenza

Globuli Rossi
normali



Globuli Rossi
falcemici

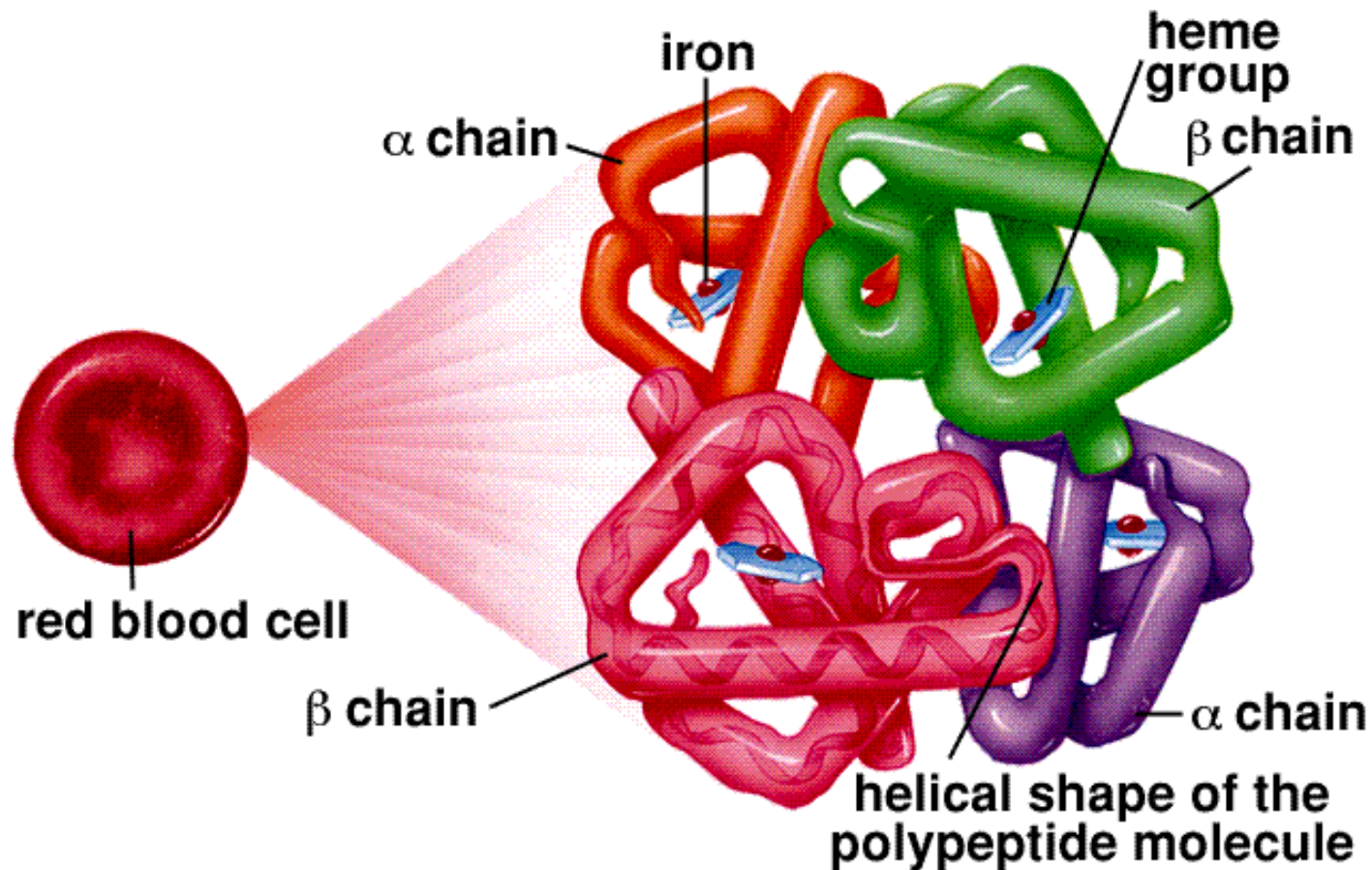


Emolisi e
Crisi
Vaso-occlusive

La parte “globinica” dell’Hb: tetramero (2 catene a e 2 catene b)

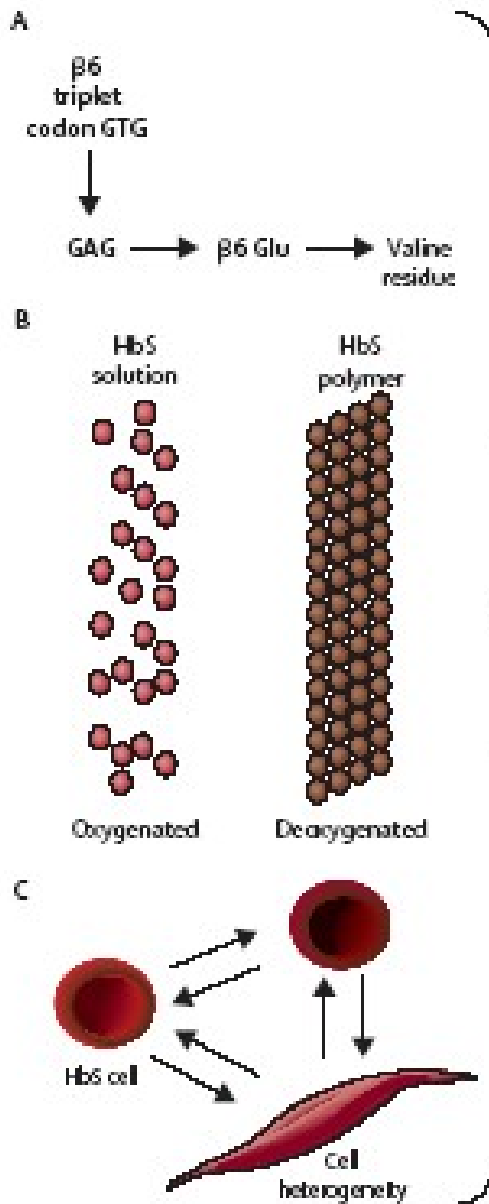
Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Hemoglobin Molecule

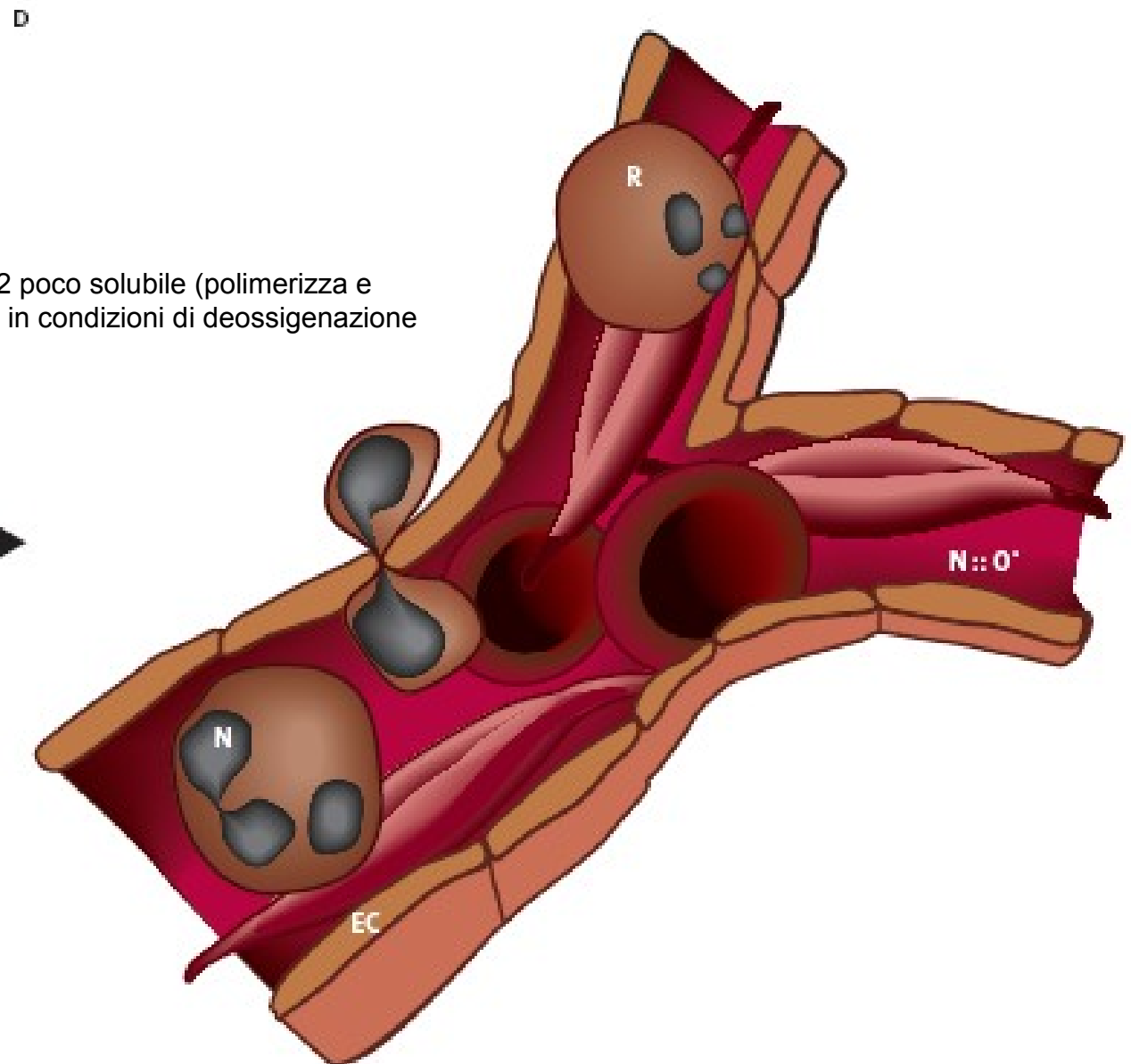


Anemia Falciforme: Fisiopatologia

Mutazione ALA→VAL
al 6° aminoacido della catena β

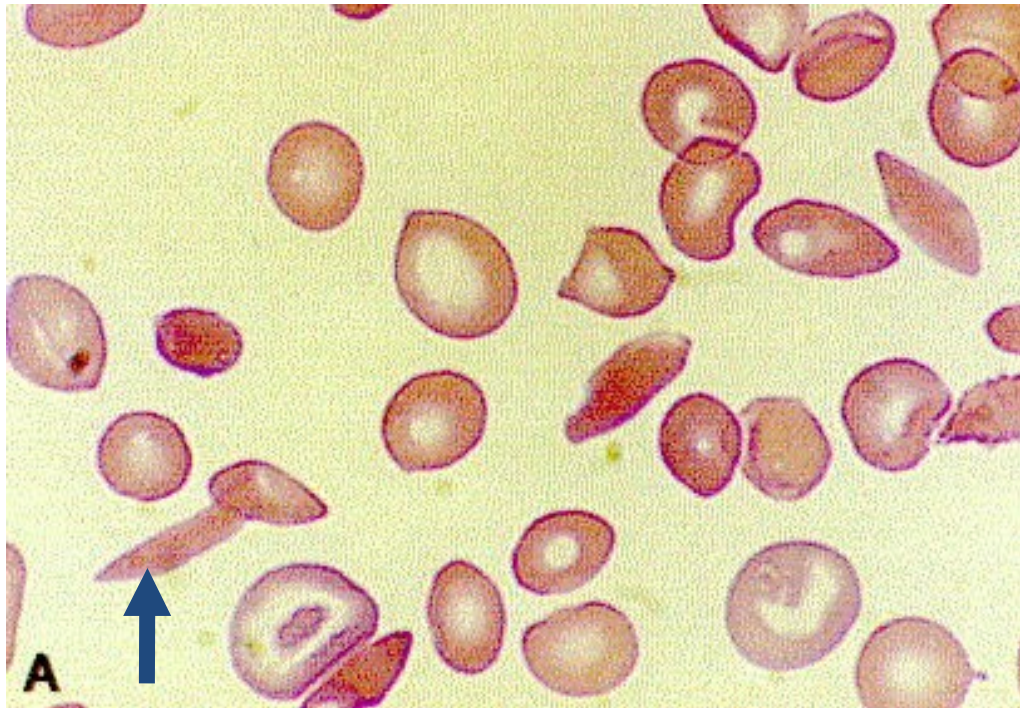


Deformazione a falce dei GR

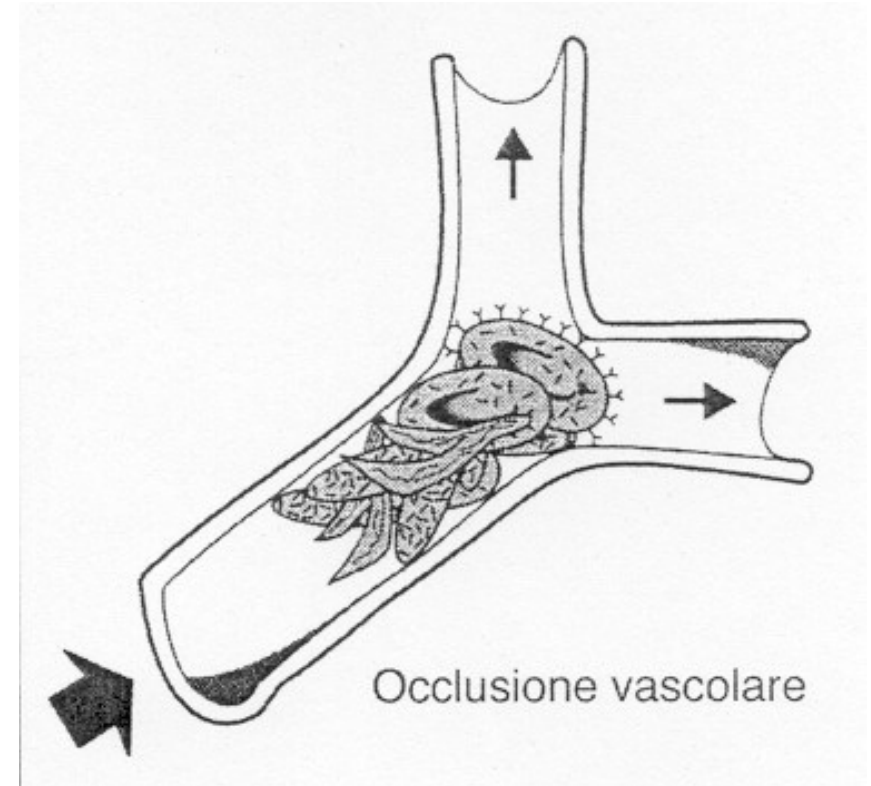


Perdita della deformabilità dei G.R., occlusione microcircolo

Conseguenze della precipitazione dei polimeri di Emoglobina S



Striscio periferico:
presenza di cellule falcizzate



LESIONI MICROINFARTUALI
da intasamento capillare di
GR deformati

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali

Fattori scatenanti: infezioni, febbre, acidosi, ipossia, disidratazione.

Dolore intenso da ischemia associato a manifestazioni cliniche diverse a seconda del distretto interessato (+ spesso la milza e le ossa).

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali

CRISI MUSCOLO-SCHELETRICHE

tutti i segmenti (+ bacino, colonna e cingoli).

bimbo: sdr. mano-piede (infarti delle dita).

adolescente: necrosi asettica della testa del femore.

adulto: interessamento della regione pre-tibiale. Spesso associate ad infezioni (osteomieliti o artriti da salmonella).

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali

CRISI POLMONARI

febbre, tosse con escreato talora ematico, dolore pleurítico.

DD con broncopolmonite o infarto polmonare.

NB: l'ipossia può innescare sickling in altri distretti!

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali

CRISI ADDOMINALI

Febbre, dolore violento, peristalsi conservata, talvolta Blumberg + (DD con addome acuto)

sdr. ipocondrio dx (sickling epatico, DD con colecistite)

sdr. ipocondrio sx (sickling splenico)

NB: rari nell'adulto infarti splenici (milza fibrocalcifica da infarti ripetuti con "autosplenectomia" funzionale)

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali

CRISI CEREBRALI

Emiplegia, convulsioni, disturbi visivi, coma.

NB: i pz. con drepanocitosi hanno ↑ incidenza di emorragie subaracnoidee.

Anemia Falciforme –Crisi microinfartuali - Diagnosi

- Agevole se la mm. è nota. Difficile se non vi sono elementi per sospettarla.
- Problema principale: DD tra infezione locale e lesione infartuale settica
- In fase acuta i parametri ematologici non si modificano: anemia normocromica normocitica (HbS omozigote o HbS/HbC) o ipocromico microcitica (HbS/bthal) con ittero a bilirubina indiretta.
- Striscio periferico: emazie falcizzate, eritroblasti (asplenia)
- Elettroforesi dell'Hb

Crisi emolitica da Deficit di G6PD/anemia falciforme : Terapia

**Idratazione per via parenterale (mantenimento di un
flusso renale adeguato)**

Antidolorifici

Trasfusioni: necessarie solo raramente

TRATTAMENTO DELLE ANEMIE

Terapia marziale

Il fabbisogno di ferro è la somma del ferro richiesto per la sintesi di Hb di tutti i globuli rossi prodotti giornalmente dal midollo e della quantità necessaria per compensare le perdite.

Il bilancio nell'adulto normale (pareggio fra entrate e uscite) è intorno a 1 mg/die.

Il bilancio giornaliero di ferro può essere negativo a causa del sommarsi di: ridotto introito alimentare, aumentate perdite gastroenteriche e incrementata richiesta

Terapia marziale

Nell'adulto, una feritinemia $< 12\text{ug/l}$ è diagnostica di carenza di ferro.

In caso di **patologia infiammatoria cronica, neoplasia** o epatopatia anche livelli $< 30\text{ug/l}$ sono indicativi di deficit di ferro

Nel soggetto **anemico ultra65enne** la diagnosi di anemia da carenza di ferro è probabile anche per valori fino a 45 ug/l

Una ferritinemia $> 100\text{ ug/l}$ esclude uno stato di carenza marziale in assenza di altre cause

Tutti i pazienti con anemia da carenza di ferro dovrebbero ricevere una supplementazione di ferro

Terapia marziale

La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'epoetina

Nella fase di induzione della terapia con epoetina, per ogni aumento atteso di 1 g/dL di Hb sono necessari 150 mg di ferro (A).

Nella fase di mantenimento della terapia con epoetina il fabbisogno è minore (possono essere sufficienti 30 mg/settimana) (B).

Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 µg/L prima di iniziare la terapia con epoetina e durante la sua prosecuzione (B).

Terapia marziale

- La concentrazione di Hb dovrebbe aumentare di circa 2 g/dl in 3-4 settimane
- La somministrazione di ferro x os dovrebbe proseguire almeno 3 mesi dopo la correzione dell'anemia

PS La supplementazione marziale e' possibile sia per os che ev (in relazione alla gravità dell'anemia)

Agenti eritropoietici

L'eritropoietina ricombinante umana (rHuEpo, epoetina) è un farmaco di impiego clinico dal 1986, in Italia è disponibile in diverse forme farmaceutiche.

Piano terapeutico per la prescrizione di eritropoietine (ex nota 12)

Determinazione AIFA - Aggiornamento del Piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di Eritropoietine (ex Nota 12)

La prescrizione di eritropoietine, originatori e biosimilari, è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dl e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici* sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoetina alfa, eritropoietina zeta.

(*) Per darbepoetina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età > 11 anni

Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti

Principi attivi: Metossipolietileglicole-eritropoietina beta, eritropoietina teta

Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoetina alfa, eritropoietina teta, eritropoietina zeta

Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di prelievo con le limitazioni previste in scheda tecnica

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta, eritropoietina zeta.

Agenti eritropoietici

Effetto terapeutico:

- **Contrastare l'effetto antiproliferativo delle citochine**
- **Stimolare il re-uptake di ferro e la biosintesi dell'eme nei progenitori eritroidi**

La percentuale di pazienti con anemia da disordine cronico che risponde alla terapia con EPO è:

- **25% sindrome mielodisplastica,**
- **80% mieloma multiplo**
- **95% in insufficienza renale cronica.**

Agenti eritropoietici: posologia

- La posologia è individuale con una variabilità di oltre 10 volte fra individui per uno stesso obiettivo Hb, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria. La finestra terapeutica è molto ampia, senza effetti tossici per le posologie di impiego clinico (C).
- Dopo aver escluso altre cause di anemia, è preferibile iniziare la terapia appena $Hb < 11$ g/dL per prevenire la patologia da anemia e per ridurre il costo della terapia (la correzione dell'anemia richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto al mantenimento di Hb 11-12 g/dL) (C).

Agenti eritropoietici

- **Il monitoraggio dell'efficacia degli agenti eritropoietici viene fatto determinando i livelli di Hb una volta ogni due settimane nella fase di induzione, quindi una volta ogni 4 settimane insieme ai reticolociti.**
- **La posologia dell'agente eritropoietico va rimodulata una volta raggiunto l'intervallo di Hb atteso**
- **In caso di mancata risposta dopo 8 settimane di trattamento ottimale, in assenza di deficit di ferro, il paziente è da considerarsi non-responder.**

Agenti eritropoietici

- **Il target di trattamento con agenti eritropoietici riportato in letteratura è un livello di Hb compreso tra 11 – 12 g/dl.**
- **Una iper-correzione dei livelli di anemia a livelli di Hb normali non è raccomandata, in quanto associata ad eventi clinici avversi.**

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

- 1432 pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa, 715 con un target di 13.5 g/dl di emoglobina e 717 con l'obiettivo di raggiungere 11.3 g/dl.
- Confrontando i due gruppi, l'uso di un target di emoglobina di 13.5 g/dl confrontato con 11.3 g/dl risulta associato ad un aumentata mortalità, incidenza di infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e stroke.
- Inoltre non risulta nessun significativo miglioramento della qualità della vita

Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis.

- **9 trial randomizzati e controllati: 5143 pazienti.**
- **Incremento significativo della mortalità generale (risk ratio 1.17, 95% CI 1.01-1.35; p=0.031) e di trombosi artero-venose (1.34, 1.16-1.54; p=0.0001) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Maggior rischio di scarso controllo pressorio (1.27, 1.08-1.50; p=0.004) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Stessa incidenza di infarto miocardico**

Anemie da deficit acido Folico

- **The daily requirement for folate is 100-200 μg , and a normal mixed diet contains about 200-300 μg .**
- **Natural folates are largely in the polyglutamate form, and these are absorbed through the upper small intestine after deconjugation and conversion to the monoglutamate 5-methyl tetrahydrofolate**

Anemie da deficit acido Folico

- **Body stores are sufficient for only about four months.**
- **Folate deficiency may arise because of:**
 - **inadequate dietary intake,**
 - **malabsorption (especially gluten induced enteropathy),**
 - **excessive use as proliferating cells degrade folate.**

Anemie da deficit acido Folico

- **Folate deficiency is treated with folic acid, usually 5 mg daily orally for four months, which is continued only if the underlying cause cannot be corrected.**
- **As prophylaxis against folate deficiency in patients with a severe haemolytic anaemia—such as sickle cell anaemia— 5 mg folic acid once weekly is probably sufficient.**
- **Vitamin B12 deficiency must be excluded in all patients starting folic acid treatment at these doses as such treatment may correct the anaemia in vitamin B12 deficiency but allow neurological disease to develop.**

Anemie da deficit Vitamina B12

- **The body's requirement for vitamin B12 is about 1 μg daily.**
- **This is amply supplied by a normal Western diet (vitamin B12 content 10-30 μg daily) but not by a strict vegan diet, which excludes all animal produce (including milk, eggs, and cheese).**
- **Absorption of vitamin B12 is through the ileum, facilitated by intrinsic factor, which is secreted by the parietal cells of the stomach.**
- **Absorption is limited to 2-3 μg daily.**

Anemie da deficit Vitamina B12

- **Vitamin B12 deficiency is treated by giving the patients injections of vitamin B12 + folic acid orally**
- **For patients undergoing total gastrectomy or ileal resection it is sensible to start the maintenance injections from the time of operation.**
- **For vegans, less frequent injections—for example, one or two a year—may be sufficient, and the patient should be advised to eat foods to which vitamin B12 has been added, such as bread.**

Emotrasfusioni

Blood transfusions are widely used as a rapid and effective therapeutic intervention. Transfusions are particularly helpful in the context of either: severe anemia (Hb <8.0g/dl) or life-threatening anemia (Hb <6.5g/dl).

Blood transfusion therapy has been associated with increased survival rates in anemic patients with myocardial infarction.

Emotrasfusioni

Guidelines for blood transfusion have been issued by several organizations including a **National Institutes of Health consensus conference on perioperative transfusion** of red cells, the **American College of Physicians**, and the **Canadian Medical Association**.

These guidelines recommend that blood not be transfused prophylactically and suggest that in **patients who are not critically ill**, the threshold for transfusion should be a hemoglobin **level of 7.0 to 8.0 g per deciliter**.

Emotrasfusioni

A multi-institutional Canadian study reported 418 critically ill patients with normovolemia were to receive red-cell transfusions when the hemoglobin level dropped below 7.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 7.0 to 9.0 g per deciliter, and 420 patients to receive transfusions when the hemoglobin level dropped below 10.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 10.0 to 12.0 g per deciliter.

The 30-day mortality rates were similar in the two groups (18.7 percent vs. 23.3 percent, $P=0.11$), indicating that a **transfusion threshold as low as 7.0 g per deciliter** is as safe as and possibly superior to a higher transfusion threshold of 10.0 g per deciliter **in critically ill patients**

Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery

Jeffrey L. Carson, M.D., Michael L. Terrin, M.D., M.P.H., Helaine Noveck, M.P.H., David W. Sanders, M.D., Bernard R. Chaitman, M.D., George G. Rhoads, M.D., M.P.H., George Nemo, Ph.D., Karen Dragert, R.N., Lauren Beaupre, P.T., Ph.D., Kevin Hildebrand, M.D., William Macaulay, M.D., Courtland Lewis, M.D., Donald Richard Cook, B.M.Sc., M.D., Gwendolyn Dobbin, C.C.R.P., Khwaja J. Zakriya, M.D., Fred S. Apple, Ph.D., Rebecca A. Horney, B.A., and Jay Magaziner, Ph.D., M.S.Hyg., for the FOCUS Investigators*

This article (10.1056/NEJMoa1012452) was published on December 14, 2011, at NEJM.org.

N Engl J Med 2011.

METHODS

We enrolled 2016 patients who were 50 years of age or older, who had either a history of or risk factors for cardiovascular disease, and whose hemoglobin level was below 10 g per deciliter after hip-fracture surgery. We randomly assigned patients to a liberal transfusion strategy (a hemoglobin threshold of 10 g per deciliter) or a restrictive transfusion strategy (symptoms of anemia or at physician discretion for a hemoglobin level of <8 g per deciliter). The primary outcome was death or an inability to walk across a room without human assistance on 60-day follow-up.

RESULTS

A median of 2 units of red cells were transfused in the liberal-strategy group and none in the restrictive-strategy group. The rates of the primary outcome were 35.2% in the liberal-strategy group and 34.7% in the restrictive-strategy group (odds ratio in the liberal-strategy group, 1.01; 95% confidence interval [CI], 0.84 to 1.22), for an absolute risk difference of 0.5 percentage points (95% CI, -3.7 to 4.7). The rates of in-hospital acute coronary syndrome or death were 4.3% and 5.2%, respectively (absolute risk difference, -0.9%; 99% CI, -3.3 to 1.6), and rates of death on 60-day follow-up were 7.6% and 6.6%, respectively (absolute risk difference, 1.0%; 99% CI, -1.9 to 4.0). The rates of other complications were similar in the two groups.



Transfusion Thresholds in FOCUS

Paul J. Barr, Ph.D., and Karen E.M. Bailie, M.D., Ph.D.

Despite these caveats, the FOCUS trial provides new evidence to support the view that a more restrictive transfusion threshold in the absence of symptoms of anemia may be reasonable, including in elderly patients at risk for cardiovascular events. Such a policy would reduce exposure to allogeneic blood transfusion with its attendant risks and costs.

Crisi emolitica da Deficit di G6PD/anemia falciforme : Terapia

**Idratazione per via parenterale (mantenimento di un
flusso renale adeguato)**

Antidolorifici

Trasfusioni: necessarie solo raramente

Terapia marziale

Il fabbisogno di ferro è la somma del ferro richiesto per la sintesi di Hb di tutti i globuli rossi prodotti giornalmente dal midollo e della quantità necessaria per compensare le perdite.

Il bilancio nell'adulto normale (pareggio fra entrate e uscite) è intorno a 1 mg/die.

Il bilancio giornaliero di ferro può essere negativo a causa del sommarsi di: ridotto introito alimentare, aumentate perdite gastroenteriche e incrementata richiesta

Terapia marziale

Nell'adulto, una feritinemia $< 12\text{ug/l}$ è diagnostica di carenza di ferro.

In caso di **patologia infiammatoria cronica, neoplasia** o epatopatia anche livelli $< 30\text{ug/l}$ sono indicativi di deficit di ferro

Nel soggetto **anemico ultra65enne** la diagnosi di anemia da carenza di ferro è probabile anche per valori fino a 45 ug/l

Una ferritinemia $> 100\text{ ug/l}$ esclude uno stato di carenza marziale in assenza di altre cause

Tutti i pazienti con anemia da carenza di ferro dovrebbero ricevere una supplementazione di ferro

Terapia marziale

La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'epoetina

Nella fase di induzione della terapia con epoetina, per ogni aumento atteso di 1 g/dL di Hb sono necessari 150 mg di ferro (A).

Nella fase di mantenimento della terapia con epoetina il fabbisogno è minore (possono essere sufficienti 30 mg/settimana) (B).

Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 µg/L prima di iniziare la terapia con epoetina e durante la sua prosecuzione (B).

Terapia marziale

- La concentrazione di Hb dovrebbe aumentare di circa 2 g/dl in 3-4 settimane
- La somministrazione di ferro x os dovrebbe proseguire almeno 3 mesi dopo la correzione dell'anemia

PS La supplementazione marziale e' possibile sia per os che ev (in relazione alla gravità dell'anemia)

Agenti eritropoietici

L'eritropoietina ricombinante umana (rHuEpo, epoetina) è un farmaco di impiego clinico dal 1986, in Italia è disponibile in diverse forme farmaceutiche.

Piano terapeutico per la prescrizione di eritropoietine (ex nota 12)

Determinazione AIFA - Aggiornamento del Piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di Eritropoietine (ex Nota 12)

La prescrizione di eritropoietine, originatori e biosimilari, è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dl e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dl) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici* sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoetina alfa, eritropoietina zeta.

(*) Per darbepoetina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età > 11 anni

Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti

Principi attivi: Metossipolietileglicole-eritropoietina beta, eritropoietina teta

Trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoetina alfa, eritropoietina teta, eritropoietina zeta

Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di prelievo con le limitazioni previste in scheda tecnica

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta, eritropoietina zeta.

Agenti eritropoietici

Effetto terapeutico:

- **Contrastare l'effetto antiproliferativo delle citochine**
- **Stimolare il re-uptake di ferro e la biosintesi dell'eme nei progenitori eritroidi**

La percentuale di pazienti con anemia da disordine cronico che risponde alla terapia con EPO è:

- **25% sindrome mielodisplastica,**
- **80% mieloma multiplo**
- **95% in insufficienza renale cronica.**

Agenti eritropoietici: posologia

- La posologia è individuale con una variabilità di oltre 10 volte fra individui per uno stesso obiettivo Hb, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria. La finestra terapeutica è molto ampia, senza effetti tossici per le posologie di impiego clinico (C).
- Dopo aver escluso altre cause di anemia, è preferibile iniziare la terapia appena $Hb < 11$ g/dL per prevenire la patologia da anemia e per ridurre il costo della terapia (la correzione dell'anemia richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto al mantenimento di Hb 11-12 g/dL) (C).

Agenti eritropoietici

- Il monitoraggio dell'efficacia degli agenti eritropoietici viene fatto determinando i livelli di Hb una volta ogni due settimane nella fase di induzione, quindi una volta ogni 4 settimane insieme ai reticolociti.**
- La posologia dell'agente eritropoietico va rimodulata una volta raggiunto l'intervallo di Hb atteso**
- In caso di mancata risposta dopo 8 settimane di trattamento ottimale, in assenza di deficit di ferro, il paziente è da considerarsi non-responder.**

Agenti eritropoietici

- **Il target di trattamento con agenti eritropoietici riportato in letteratura è un livello di Hb compreso tra 11 – 12 g/dl.**
- **Una iper-correzione dei livelli di anemia a livelli di Hb normali non è raccomandata, in quanto associata ad eventi clinici avversi.**

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

- 1432 pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa, 715 con un target di 13.5 g/dl di emoglobina e 717 con l'obiettivo di raggiungere 11.3 g/dl.
- Confrontando i due gruppi, l'uso di un target di emoglobina di 13.5 g/dl confrontato con 11.3 g/dl risulta associato ad un aumentata mortalità, incidenza di infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e stroke.
- Inoltre non risulta nessun significativo miglioramento della qualità della vita

Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis.

- **9 trial randomizzati e controllati: 5143 pazienti.**
- **Incremento significativo della mortalità generale (risk ratio 1.17, 95% CI 1.01-1.35; p=0.031) e di trombosi artero-venose (1.34, 1.16-1.54; p=0.0001) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Maggior rischio di scarso controllo pressorio (1.27, 1.08-1.50; p=0.004) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Stessa incidenza di infarto miocardico**

Anemie da deficit acido Folico

- **The daily requirement for folate is 100-200 μg , and a normal mixed diet contains about 200-300 μg .**
- **Natural folates are largely in the polyglutamate form, and these are absorbed through the upper small intestine after deconjugation and conversion to the monoglutamate 5-methyl tetrahydrofolate**

Anemie da deficit acido Folico

- **Body stores are sufficient for only about four months.**
- **Folate deficiency may arise because of:**
 - **inadequate dietary intake,**
 - **malabsorption (especially gluten induced enteropathy),**
 - **excessive use as proliferating cells degrade folate.**

Anemie da deficit acido Folico

- **Folate deficiency is treated with folic acid, usually 5 mg daily orally for four months, which is continued only if the underlying cause cannot be corrected.**
- **As prophylaxis against folate deficiency in patients with a severe haemolytic anaemia—such as sickle cell anaemia— 5 mg folic acid once weekly is probably sufficient.**
- **Vitamin B12 deficiency must be excluded in all patients starting folic acid treatment at these doses as such treatment may correct the anaemia in vitamin B12 deficiency but allow neurological disease to develop.**

Anemie da deficit Vitamina B12

- **The body's requirement for vitamin B12 is about 1 μg daily.**
- **This is amply supplied by a normal Western diet (vitamin B12 content 10-30 μg daily) but not by a strict vegan diet, which excludes all animal produce (including milk, eggs, and cheese).**
- **Absorption of vitamin B12 is through the ileum, facilitated by intrinsic factor, which is secreted by the parietal cells of the stomach.**
- **Absorption is limited to 2-3 μg daily.**

Anemie da deficit Vitamina B12

- **Vitamin B12 deficiency is treated by giving the patients injections of vitamin B12 + folic acid orally**
- **For patients undergoing total gastrectomy or ileal resection it is sensible to start the maintenance injections from the time of operation.**
- **For vegans, less frequent injections—for example, one or two a year—may be sufficient, and the patient should be advised to eat foods to which vitamin B12 has been added, such as bread.**

Emotrasfusioni

Blood transfusions are widely used as a rapid and effective therapeutic intervention. Transfusions are particularly helpful in the context of either: severe anemia (Hb <8.0g/dl) or life-threatening anemia (Hb <6.5g/dl).

Blood transfusion therapy has been associated with increased survival rates in anemic patients with myocardial infarction.

Emotrasfusioni

Guidelines for blood transfusion have been issued by several organizations including a **National Institutes of Health consensus conference on perioperative transfusion** of red cells, the **American College of Physicians**, and the **Canadian Medical Association**.

These guidelines recommend that blood not be transfused prophylactically and suggest that in **patients who are not critically ill**, the threshold for transfusion should be a hemoglobin **level of 7.0 to 8.0 g per deciliter**.

Emotrasfusioni

A multi-institutional Canadian study reported 418 critically ill patients with normovolemia were to receive red-cell transfusions when the hemoglobin level dropped below 7.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 7.0 to 9.0 g per deciliter, and 420 patients to receive transfusions when the hemoglobin level dropped below 10.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 10.0 to 12.0 g per deciliter.

The 30-day mortality rates were similar in the two groups (18.7 percent vs. 23.3 percent, $P=0.11$), indicating that a **transfusion threshold as low as 7.0 g per deciliter** is as safe as and possibly superior to a higher transfusion threshold of 10.0 g per deciliter **in critically ill patients**

Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery

Jeffrey L. Carson, M.D., Michael L. Terrin, M.D., M.P.H., Helaine Noveck, M.P.H., David W. Sanders, M.D., Bernard R. Chaitman, M.D., George G. Rhoads, M.D., M.P.H., George Nemo, Ph.D., Karen Dragert, R.N., Lauren Beaupre, P.T., Ph.D., Kevin Hildebrand, M.D., William Macaulay, M.D., Courtland Lewis, M.D., Donald Richard Cook, B.M.Sc., M.D., Gwendolyn Dobbin, C.C.R.P., Khwaja J. Zakriya, M.D., Fred S. Apple, Ph.D., Rebecca A. Horney, B.A., and Jay Magaziner, Ph.D., M.S.Hyg., for the FOCUS Investigators*

This article (10.1056/NEJMoa1012452) was published on December 14, 2011, at NEJM.org.

N Engl J Med 2011.

METHODS

We enrolled 2016 patients who were 50 years of age or older, who had either a history of or risk factors for cardiovascular disease, and whose hemoglobin level was below 10 g per deciliter after hip-fracture surgery. We randomly assigned patients to a liberal transfusion strategy (a hemoglobin threshold of 10 g per deciliter) or a restrictive transfusion strategy (symptoms of anemia or at physician discretion for a hemoglobin level of <8 g per deciliter). The primary outcome was death or an inability to walk across a room without human assistance on 60-day follow-up.

RESULTS

A median of 2 units of red cells were transfused in the liberal-strategy group and none in the restrictive-strategy group. The rates of the primary outcome were 35.2% in the liberal-strategy group and 34.7% in the restrictive-strategy group (odds ratio in the liberal-strategy group, 1.01; 95% confidence interval [CI], 0.84 to 1.22), for an absolute risk difference of 0.5 percentage points (95% CI, -3.7 to 4.7). The rates of in-hospital acute coronary syndrome or death were 4.3% and 5.2%, respectively (absolute risk difference, -0.9%; 99% CI, -3.3 to 1.6), and rates of death on 60-day follow-up were 7.6% and 6.6%, respectively (absolute risk difference, 1.0%; 99% CI, -1.9 to 4.0). The rates of other complications were similar in the two groups.



Transfusion Thresholds in FOCUS

Paul J. Barr, Ph.D., and Karen E.M. Bailie, M.D., Ph.D.

Despite these caveats, the FOCUS trial provides new evidence to support the view that a more restrictive transfusion threshold in the absence of symptoms of anemia may be reasonable, including in elderly patients at risk for cardiovascular events. Such a policy would reduce exposure to allogeneic blood transfusion with its attendant risks and costs.

L'Emofilia

EMOFILIA

- La parola emofilia deriva dal greco “ema” (sangue) e filia (affezione).
- L'emofilia è una malattia ereditaria che colpisce prevalentemente i maschi, con la frequenza di circa una persona su 10.000 nell'emofilia A e una persona su 50.000 nell'emofilia B o malattia di Christmas.

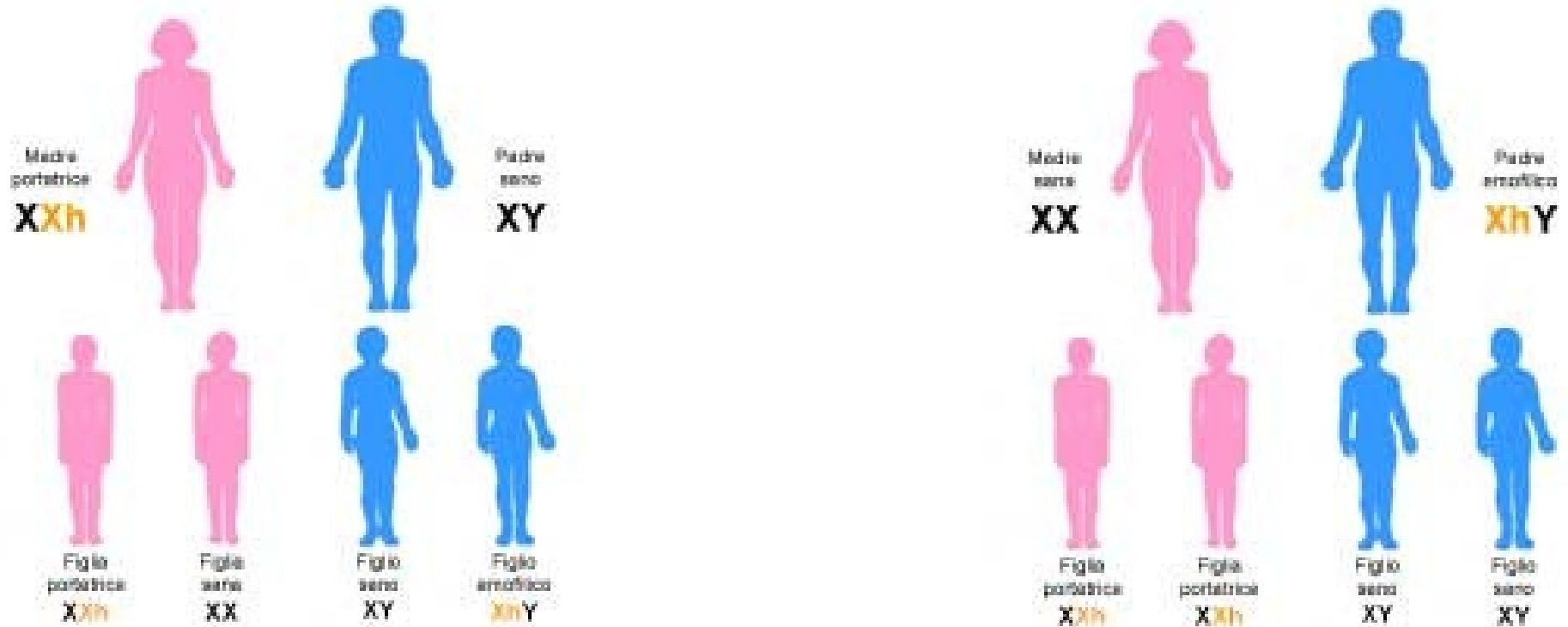
COME SI TRASMETTE

- L'emofilia è una malattia ereditaria che colpisce i soggetti di sesso maschile, ma si trasmette attraverso la femmina. La malattia infatti è determinata da un'anomalia del cromosoma sessuale X. Tale anomalia ha la possibilità di manifestarsi clinicamente prevalentemente nel maschio (cromosoma X-Y). Nella femmina (X-X) portatrice del gene alterato il disturbo non si manifesta per la soppressione del gene anomalo ad opera dell'altro cromosoma normale.

●NB

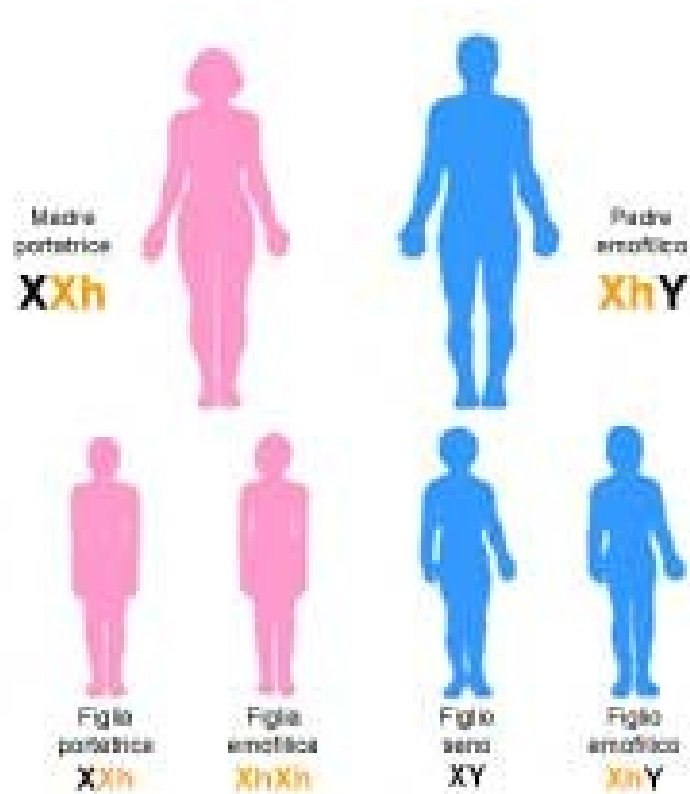
Teoricamente anche la donna può essere emofilica qualora sia figlia di un emofilico e di una donna portatrice. La malattia può “saltare” intere generazioni per motivi che non sono ancora chiari. Esistono d'altra parte molti esempi di emofilia senza positività familiare, dovuti forse alla mutazione spontanea di un cromosoma X materno.

TRASMISSIONE



- Madre portatrice e Padre sano:
 - ✓ I figli maschi hanno il 50% di probabilità di essere emofilici; le figlie avranno il 50% di probabilità di essere portatrici.

- Madre sana e Padre emofilico
 - ✓ i maschi saranno sempre sani; le figlie saranno sempre portatrici



- Madre portatrice
 - Padre emofilico
- ✓ In questo caso anche le donne sarebbero ammalate

LA MALATTIA

- E' causata dalla mancanza di alcuni fattori della coagulazione necessari per la normale emostasi del sangue.
- Questa carenza non permette al sangue di coagularsi normalmente.

LA COAGULAZIONE

- La coagulazione è la fase più importante dell'emostasi, in condizioni normali questo sistema porta all'arresto permanente di un'emorragia impedendo così una perdita eccessiva di sangue a seguito di traumi o ferite.
- La perdita eccessiva di sangue può provocare shock ed anche la morte.

- nella coagulazione intervengono numerose proteine plasmatiche (fattori della coagulazione) ed altri fattori.
- Nell'emofilia dove c'è carenza di uno dei fattori della coagulazione si può avere l'insorgenza di un'emorragia incontrollata.

I TIPI DI EMOFILIA

- Esistono forme diverse di emofilia: la malattia classica, o emofilia A, è la forma più frequente (80% dei casi) ed è dovuta all'insufficiente produzione del fattore VIII della coagulazione;
- Nell'emofilia B, o morbo di Christmas, è invece carente il fattore IX.
- La carenza del fattore XI è all'origine dell'emofilia C, o di Rosenthal.

I LIVELLI DI GRAVITA'

- Nell'emofilia grave la quantità del fattore della coagulazione presente è **inferiore all'1%**
- Nell'emofilia moderata il livello del fattore della coagulazione è compreso **tra il 1 ed il 5%**
- Nell'emofilia lieve la quantità di fattore della coagulazione presente è compresa **tra il 5 ed il 25%.**

I DISTURBI

- I soggetti emofilici sono predisposti alle emorragie, la cui frequenza e gravità, come abbiamo già detto, dipendono dalla gravità della malattia.

EMOFILIA GRAVE

- Le persone affette da emofilia severa o grave sono a rischio per sanguinamento dopo estrazioni dentarie, interventi chirurgici, traumi. Possono avere anche emorragie interne apparentemente spontanee o dopo piccoli traumi. Le emorragie articolari (emartri) ripetute possono portare a problemi di salute ed handicap, compresi problemi articolari cronici e perdita della mobilità articolare. Queste persone hanno spesso bisogno di una terapia sostitutiva costante.

EMOFILIA MODERATA

- Le persone affette da emofilia moderata sono a rischio di emorragia dopo interventi o traumi. Gli emartri e le emorragie spontanee sono meno frequenti e, generalmente, meno gravi rispetto al tipo precedente. Queste persone non necessitano in genere di terapia sostitutiva continuativa, ma possono riceverla come profilassi in occasioni a rischio (interventi chirurgici, estrazioni dentarie ecc.).

EMOFILIA LIEVE

- Le persone affette da emofilia lieve spesso riscontrano la malattia solo in età adulta, dopo l'insorgenza di emorragie a seguito di traumi o interventi chirurgici o dopo aver effettuato casualmente specifici esami del sangue.

LA CURA DELL'EMOFILIA

- L'emofilia A e l'emofilia B vengono trattate con la somministrazione del fattore della coagulazione mancante:
 - ➔ Fattore VIII per l'emofilia A
 - ➔ Fattore IX per l'emofilia B

Come si somministrano i FATTORI

- La somministrazione dei fattori della coagulazione avviene solamente per via endovenosa.
- La molecola del medicinale infatti è troppo grande ed in caso di somministrazione orale verrebbe espulsa dall'organismo senza essere assimilata.

Quando vengono somministrati

① Al bisogno;

② In regime di profilassi.

Trattamento “AL BISOGNO”

- Nel trattamento al bisogno si somministra il farmaco necessario quando si verifica un evento traumatico o spontaneo che lo richiede.

In questo modo si agisce sull'emorragia quando questa si verifica arrestandola e limitandone i danni.

La “PROFILASSI”

- Nella profilassi si somministra il farmaco prima che si verifichi un' emorragia. In questo modo si mantiene la percentuale di fattore nel sangue ad un livello accettabile. Con la profilassi si prevencono ed evitano le complicanze classiche che possono verificarsi quando si eseguono i trattamenti al bisogno. Inoltre la profilassi è praticabile anche al domicilio dal paziente stesso o da un suo familiare.

Complicanze

- **Trattamento al bisogno:**

Le complicanze del trattamento al bisogno sono principalmente la possibilità dell'insorgenza di emorragie intraarticolari (emartri) a seguito di traumi. Se un'articolazione viene interessata da un emartro per più volte potrebbe portare ad una riduzione della mobilità dell'arto.

Inoltre non si possono prevenire le emorragie spontanee ma solamente intervenire quando queste si sono verificate.

Complicanze

- **Profilassi**

La profilassi permette di prevenire numerose emorragie spontanee e ridurre la gravità di quelle dovute a traumi. Di contro questa pratica ha la necessità di somministrare al paziente il farmaco due o tre volte a settimana, cosa non facile da fare un bambino piccolo.

Possibili complicanze

- Una delle possibili complicanze del trattamento dell'emofilia con i nuovi farmaci (ricombinanti), è l'insorgenza di inibitori. Il sistema immunitario potrebbe riconoscere il fattore infuso come una sostanza estranea e creare quindi degli anticorpi che lo distruggono.

EMOFILIA E ODONTOIATRIA

Rischio perioperatorio

- Gli interventi chirurgici e iniezioni di anestetico (sia intramucose che tronculari) → sanguinamento prolungato non controllabile con misure locali → shock ipovolemico ed ostruzione delle vie respiratorie.
- sovrainfezione batterica di un ematoma formatosi a seguito di chirurgia orale.

EMOFILIA E ODONTOIATRIA

Profilassi perioperatoria

- I pazienti, anche con emofilia severa, ma privi di antifattore VIII possono essere sottoposti alla maggior parte degli interventi di chirurgia orale dopo terapia sostitutiva. I pazienti con antifattore possono, invece, presentare gravi complicanze e la chirurgia di elezione va eseguita solo nei casi necessari in assenza di possibili trattamenti alternativi
- Controindicazione FANS
- Nei pazienti con emofilia lieve-moderata è preferibile utilizzare le anestesie locali intramucose ed evitare le iniezioni intramuscolari (anestesia tronculare)
- Antibioticoterapia per prevenire l'infezione del coagulo

EMOFILIA E ODONTOIATRIA

Profilassi perioperatoria emofilia A lieve (*Fattore VIII >5%*)

- Richiedere consulenza ematologica
- Eseguire le terapie conservative in trattamento ambulatoriale esterno
- Anestesia intramucosa (plessica)
- Non prescrivere FANS
- Demandare le terapie chirurgiche a strutture ospedaliere
- Desmopressina e antifibrinolitici per estrazioni semplici

EMOFILIA E ODONTOIATRIA

Profilassi perioperatoria emofilia A moderata
(*Fattore VIII 1-5%*) e grave (*Fattore VIII < 1%*)

- Terapie chirurgiche in regime di day hospital o ricovero ospedaliero
- Misure emostatiche locali
- Antifibrinolitici
- Terapia di sostituzione (concentrati di fattore VIII plasmaderivati o ricombinanti)

EMOFILIA E ODONTOIATRIA

Profilassi perioperatoria emofilia A grave con inibitori Fattore VIII

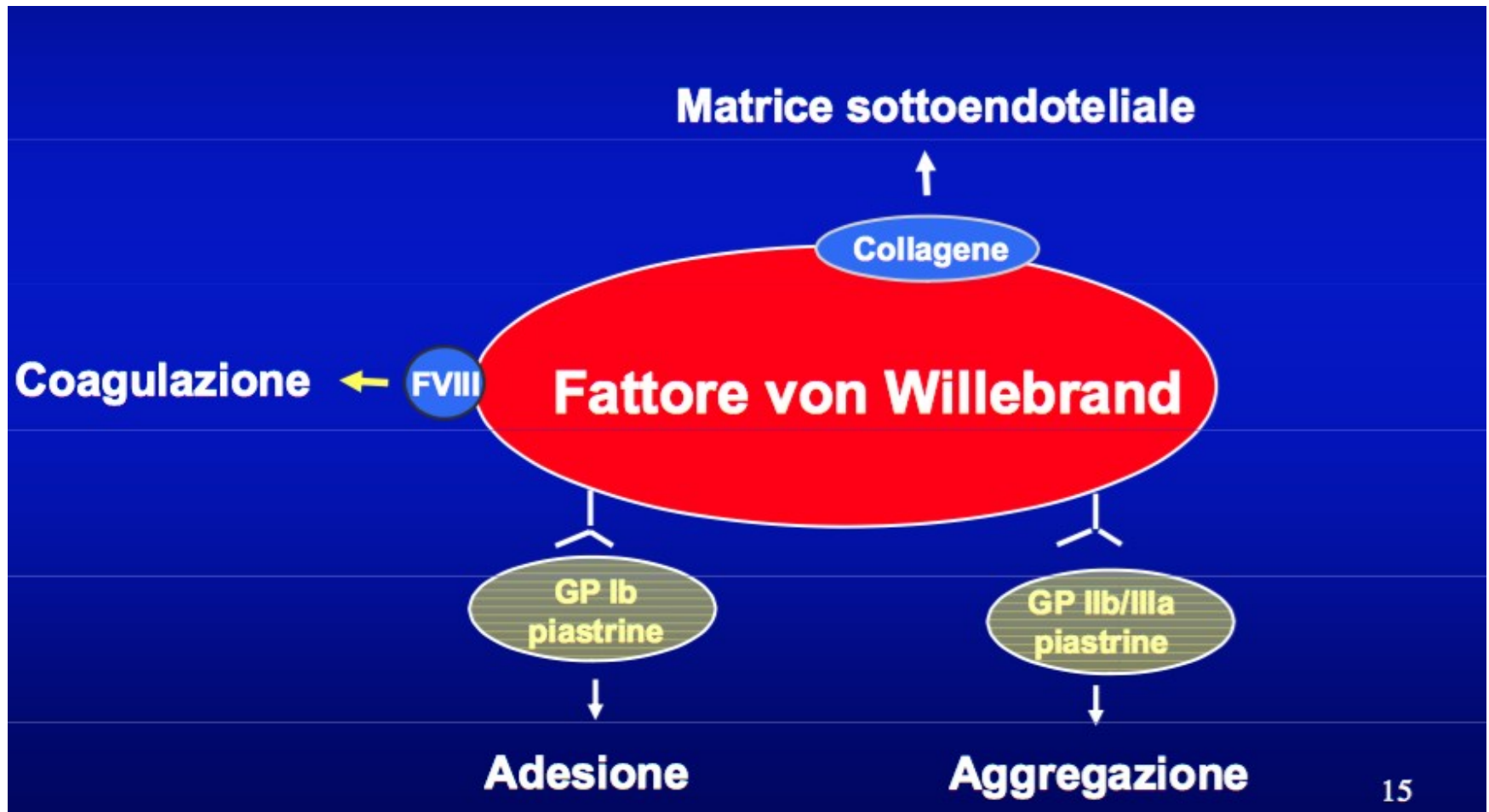
- Terapie chirurgiche controindicate da applicarsi solo in assenza di alternative terapeutiche
Necessarie posologie di fattore VIII ad alte dosi e rapida caduta dell'effetto.

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

- Diatesi emorragica ereditaria a trasmissione autosomica dovuta ad un difetto di una o più delle funzioni mediate dal fattore von Willebrand
- Prevalenza: 1 % (casi lievi)
- Rilevanza clinica: 1 caso/1.000

Funzione del fattore vW

- Adesione a aggregazione piastrinica
- Stabilizzazione Fattore VIII circolante



DIAGNOSI

- Eterogenea (sintomi e entità)
- Riduzione del vWF
- Ereditarietà

SINTOMI: ETEROGENEITA'!!

- Epistassi prolungate
- Emorragie cutanee
- Emorragie del cavo orale
(gengive, labbra, lingua)
- Sanguinamento prolungato da ferite
- Emorragie post-estrazioni dentarie
- Ipermenorrea
- Emorragie gastrointestinali spontanee
- Emorragie post-partum
- Emartri (TIPO III)

CLASSIFICAZIONE

- DIFETTO QUANTITATIVO

- TIPO I: carenza quantitativa parziale (circa 60-70% dei casi)

- TIPO III: carenza quantitativa assoluta (circa 1-2% dei casi)

- DIFETTO QUALITATIVO

- TIPO II: fattore vW disfunzionale (circa 25-30% dei casi)

TRATTAMENTO

- **DESMOPRESSINA:** Aumenta i livelli di FVIII e vWF (con meccanismo sconosciuto) per 6-8 ore. Si può ripetere ogni 12-24 ore. → tipo I
- **CONCENTRATI PLASMO-DERIVATI** ricchi di fattore VIII e vWF → tipo II o III
- **ACIDO TRANEXAMICO** (antifibrinolitico)

MALATTIA DI VON WILLEBRAND E ODONTOIATRIA

- Malattia di von Willebrand di tipo I → desmopressina → la DDAVP induce un incremento di fattore VIII e del fattore di von Willebrand da 2 a 10 volte rispetto al basale. La risposta è rapida e la concentrazione massima viene raggiunta entro 1 ora
- Malattia di von Willebrand tipo II e tipo III non rispondono alla somministrazione di DDAVP. Occorre supplementazione fattore

Emostasi

Sistema emostatico

La funzione è proteggere l'integrità dell'albero vascolare, e limitare le perdite ematiche in sede di lesione

L'emostasi è strettamente regolata per essere attiva localmente ed evitare una coagulazione massiva

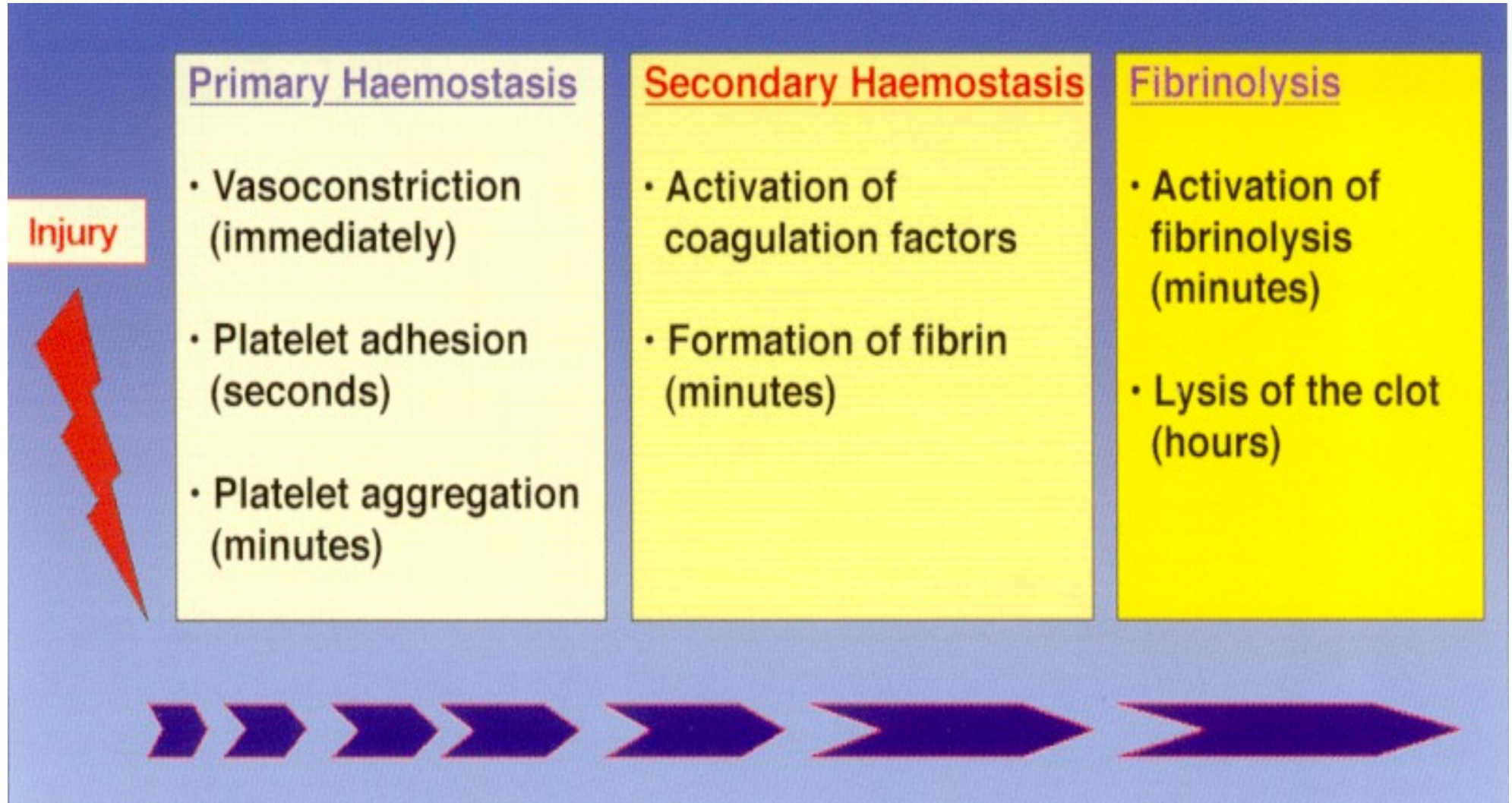
Alterazioni congenite o acquisite possono comportare:

- disordini emorragici
- disordini trombotici

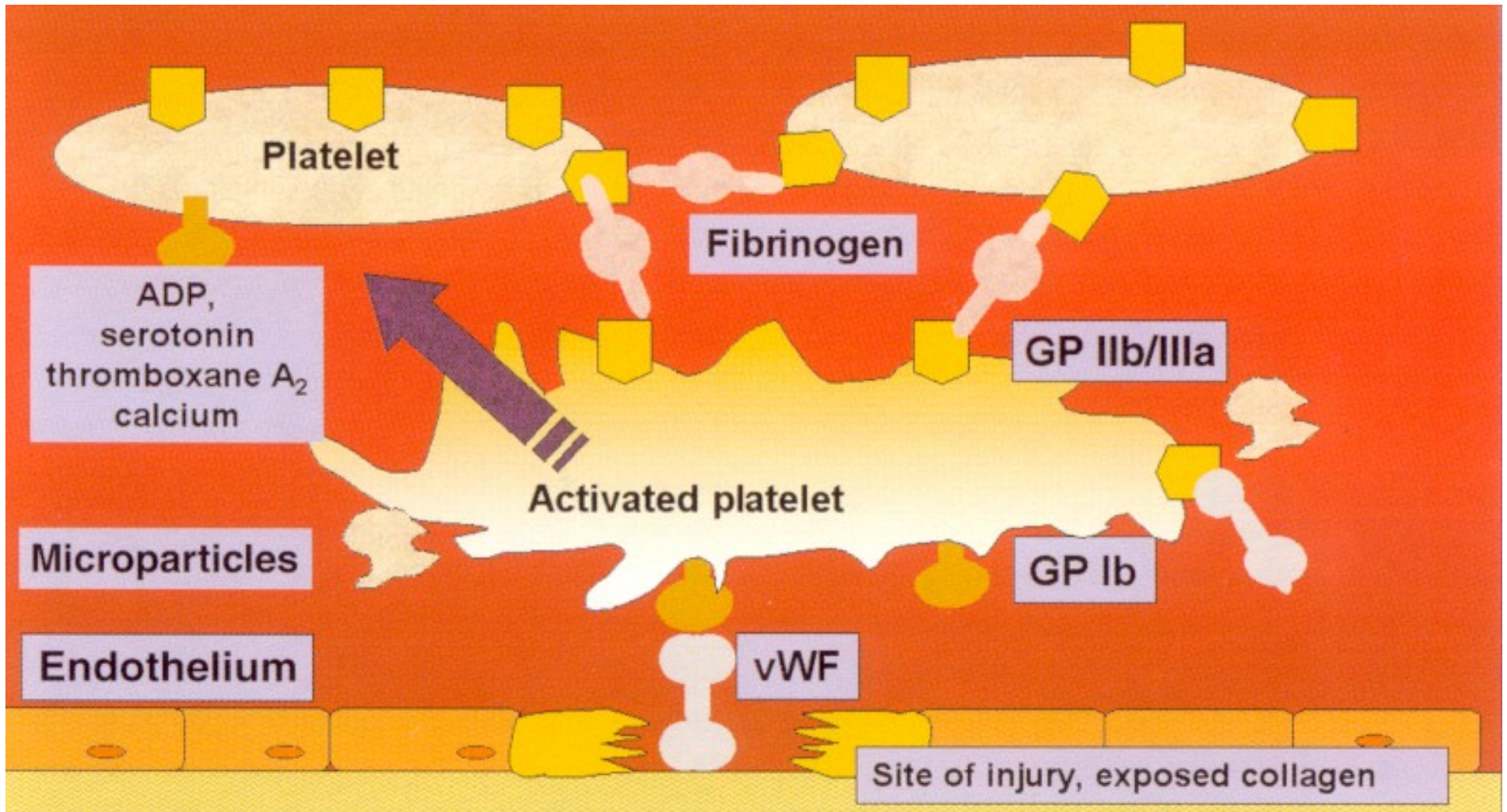
Componenti del sistema coagulativo

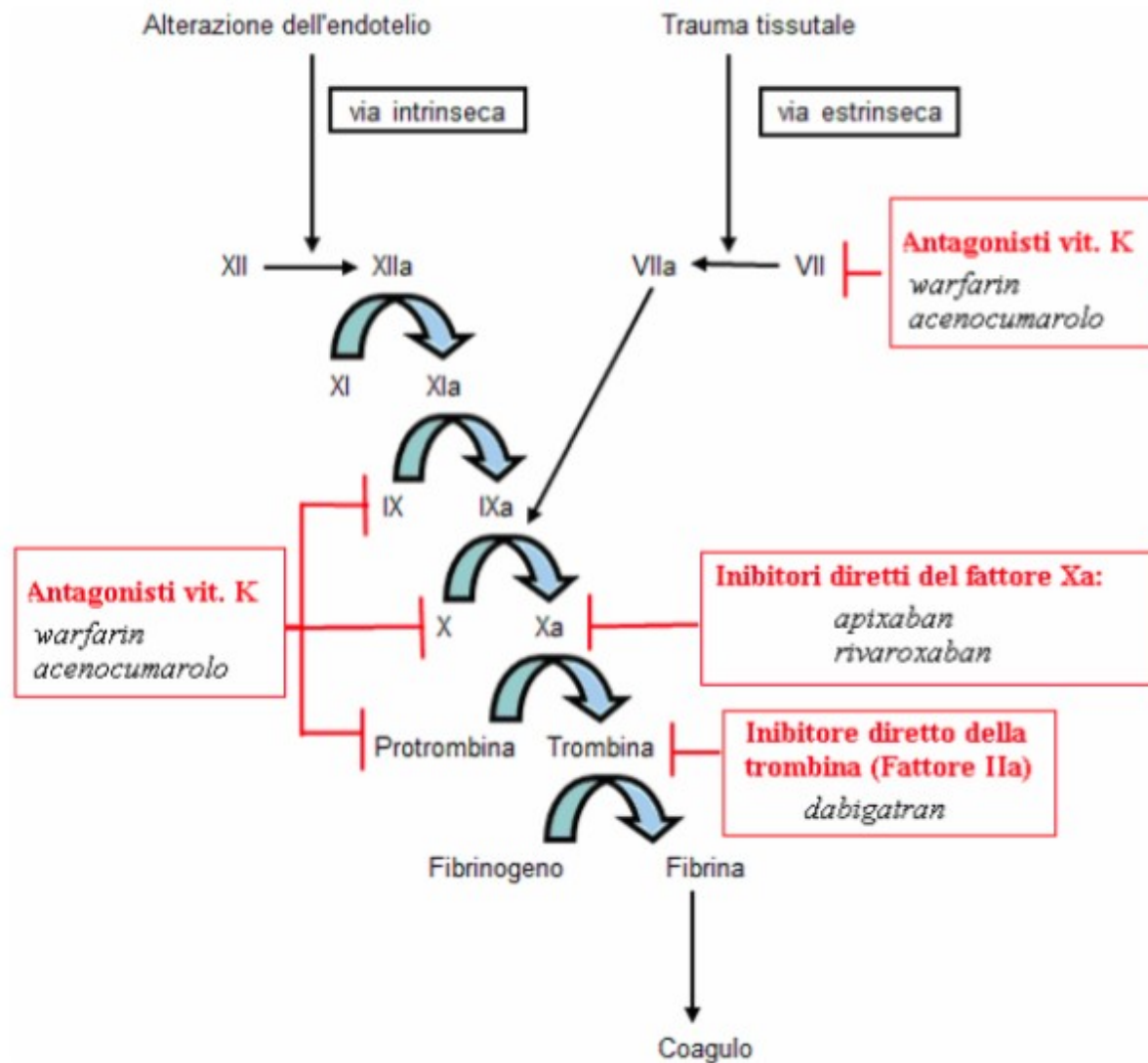
- Elementi cellulari (piastrine, cellule endoteliali, monociti, eritrociti)
- Fattori e inibitori coagulativi
- Fattori e inibitori fibrinolitici
- Proteine adesive (es. von Willebrand factor)
- Proteine della fase acuta
- Ioni calcio
- Superfici fosfolipidiche a carica negativa
- Citochine

Timing of events in haemostasis



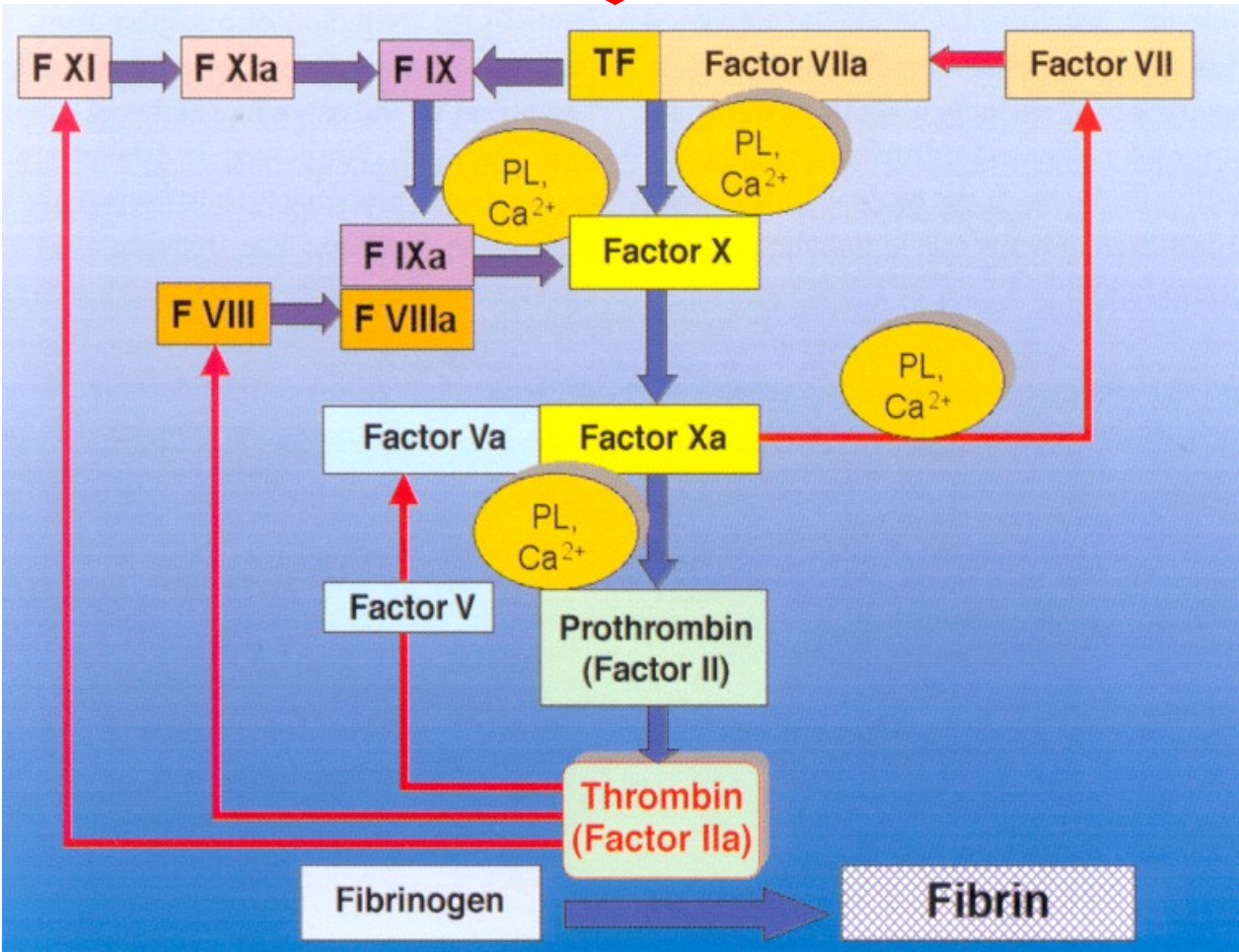
Platelets adhesion and aggregation





Cascata coagulazione

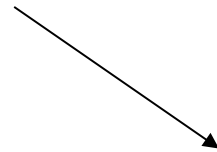
- Tissue injury
- Arteriosclerotic plaque
- Stimulated endothelium
- Stimulated monocytes
- Tumor cells



Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

XII – XI – IX - VIII

Via intrinseca

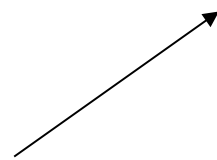


Via
comune

X – V – II – I → FIBRINA

Via estrinseca

VII



Tempo trombina

Tempo di protrombina (PT)

Tissue Factor (TF)

- Proteina transmembrana che serve come recettore di superficie e cofattore essenziale per il FVIIa
- Legandosi il TF al FVIIa il complesso acquista attività catalitica e attiva i fattori X e IX
- Presente sulle membrane dei fibroblasti, cellule tumorali. In condizioni normali non presente nella membrana di monociti e cellule endoteliali, nelle quali però può essere espresso a seguito di diversi stimoli

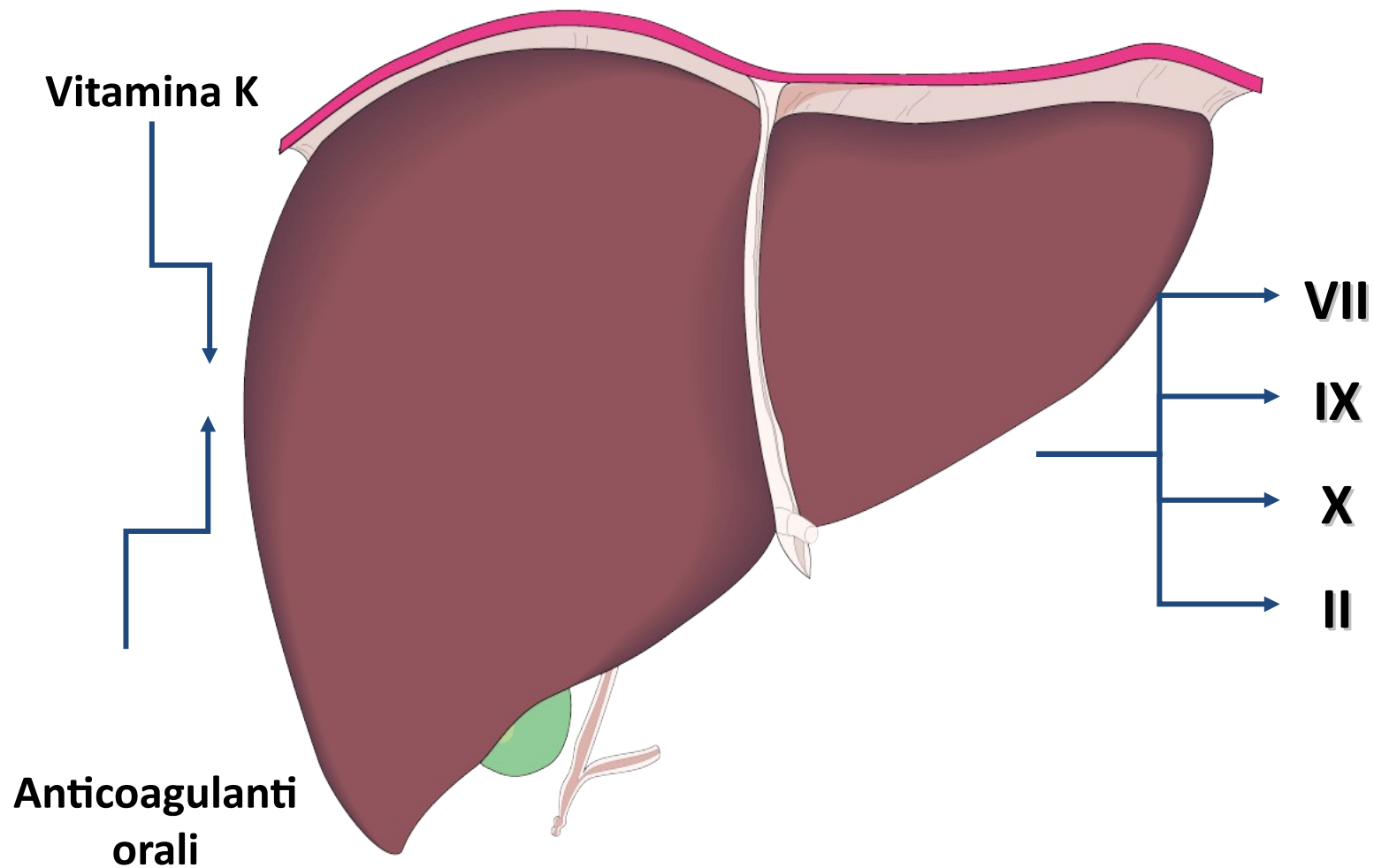
Agenti in grado di indurre l'espressione di TF sulle cellule endoteliali

- Virus, batteri
- Endotossine
- Complessi immuni
- Proteina C reattiva
- Interleuchine (IL-1, TNF)
- Trombina

Fattori coagulativi

fattore	PM	Gene(Kb)	Cromos.	funzione
XIII	320,000			Stab.fib
XII	80,000	12	5	zimogeno
XI	160,000	23		zimogeno
IX	56,000	34	X	zimogeno
VII	50,000	13	13	zimogeno
VIII	330,000	185	X	cofat.
V	330,000	7,0	1	cofat.
X	56,000	22	13	zimogeno
II	72,000	21	11	zimogeno
I	340,000		4	strut.

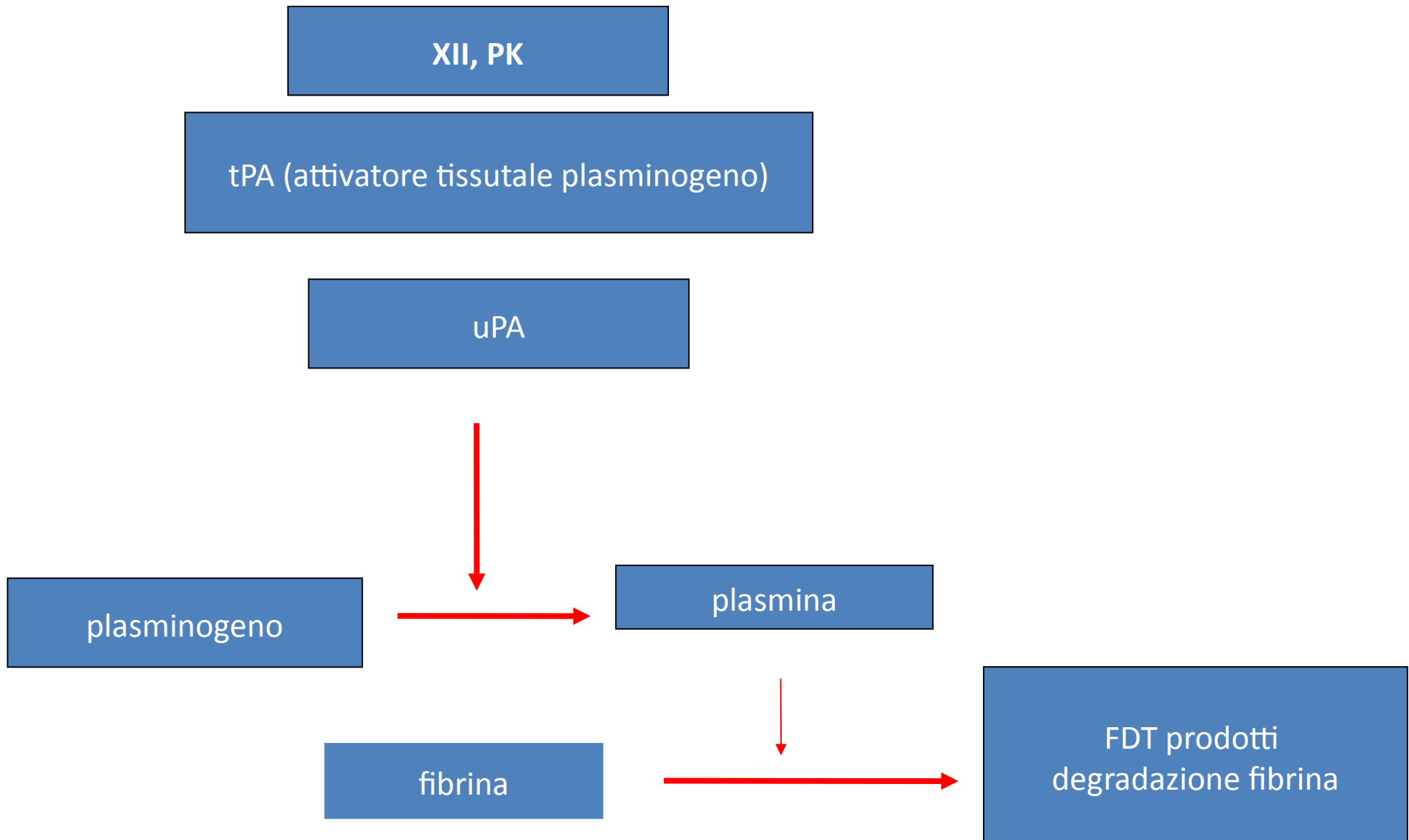
Fattori coagulativi vitamina K-dipendenti



Inibitori fisiologici

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
ATIII	fegato	inibizione IIa e Xa
Cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIIa

Fibrinolisi



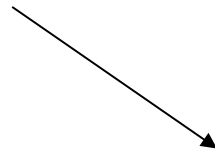
Test di base per valutare l'emostasi

- PT (attività protrombinica, tempo di protrombina)
- aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato)
- Fibrinogeno
- Antitrombina

Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

XII – XI – IX - VIII

Via intrinseca

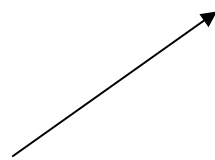


Via
comune

X – V – II – I → FIBRINA

Via estrinseca

VII



Tempo trombina

Tempo di protrombina (PT)

Tempo di protrombina (PT)

E' sensibile all'attività dei fattori della via estrinseca (VII) e della via comune (II, V, X e fibrinogeno)

Fattori ad emivita piuttosto breve,
epatodipendenti,
Vitamina K dipendenti (escluso il fattore V)

Impiego diagnostico del PT

- Identificare carenze congenite dei fattori coagulativi della via estrinseca (II, V, VII e X)
- Identificare carenze acquisite (danno epatico, CID)
- Monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali

PT: espressione dei risultati

Pazienti non in TAO

- Ratio (preferibile)
- %

Pazienti in TAO

- INR

PT: ratio

$$\text{PT ratio} = \frac{\text{sec. plasma in esame}}{\text{sec. plasma normale}}$$

Sistema INR (International Normalized Ratio)

- Scopo: ottenere un sistema di espressione dei risultati che meglio esprima l'ipocoagulabilità dei soggetti in TAO; consentire la comparabilità dei risultati su scala mondiale
- Sistema di calibrazione dei reagenti commerciali (tromboplastine) a mezzo di un reagente di riferimento attraverso il calcolo di un indice (ISI=International Sensitivity Index) che rapporta ogni reagente a quello di riferimento
- Risultato: armonizzazione dei dati ottenuti in laboratori diversi (con reagenti/strumenti diversi)

Monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali

PT deve essere espresso in INR

$$\text{INR} = \frac{\text{sec. plasma in esame}}{\text{sec. plasma normale}} \quad \text{ISI}$$

ISI = indice di sensibilità della tromboplastina

Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

- E' sensibile all'attività dei fattori della fase di contatto e via intrinseca (precallicreina, chininogeno, XII, XI, IX e VIII) e della via comune (II, V, X e fibrinogeno)
- Presenza eparina
- Presenza di anticorpi antifosfolipidi (LAC)

Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

L'allungamento dell'aPTT è maggiore quanto più è a monte la carenza

Deficit FXII (< 1%)



aPTT =
260-300 sec

Deficit FVIII (< 1%)



aPTT =
78-82 sec

aPTT: espressione dei risultati

$$\text{ratio} = \frac{\text{sec. plasma in esame}}{\text{sec. plasma normale}}$$

Condizioni cliniche associate ad allungamento dell' aPTT

- Carenza congenita dei fattori VIII, IX, XI e XII
- Trattamento con eparina
- Ridotta assunzione/assorbimento di Vitamina K
- Trattamento con anticoagulanti orali
- Danno epatico
- Consumo di fattori (CID)
- Ipo/dis-fibrinogenemia
- Presenza del fenomeno LAC
- Presenza di inibitori specifici acquisiti (inibitore del F. VIII)

Impiego diagnostico dell'aPTT

Rischio emorragico

- Carenze congenite/acquisite dei fattori coagulativi VIII, IX, XI
- Monitoraggio della terapia eparinica con ENF
- Presenza di inibitori specifici (anti F. VIII)

Rischio trombotico

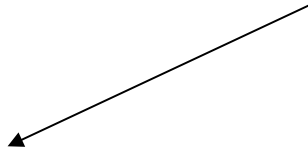
- Presenza del fenomeno LAC

Test di approfondimento in caso di allungamento dell'aPTT

- aPTT con aggiunta di polibrene
- Il polibrene neutralizza l'eparina. Se il test si normalizza l'allungamento è dovuto ad eparina

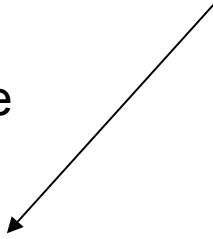
- aPTT con prova di incrocio con plasma normale
- Si aggiunge plasma normale al plasma in esame. Se il test si normalizza l'allungamento è dovuto a carenza di fattori

aPTT allungato

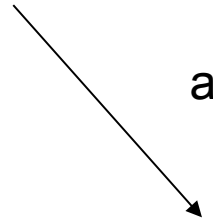


aPTT con polibrene

normale



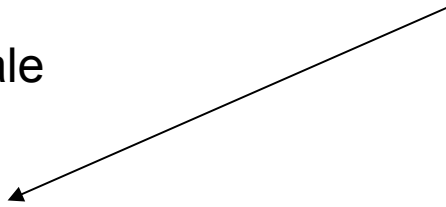
allungato



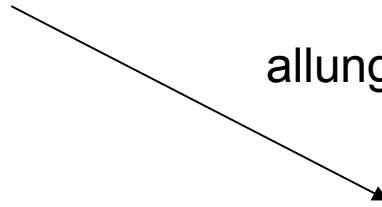
EPARINA

Prova di incrocio con plasma normale

normale



allungato



CARENZA FATTORI

PRESENZA LAC
INIBITORI SPECIFICI



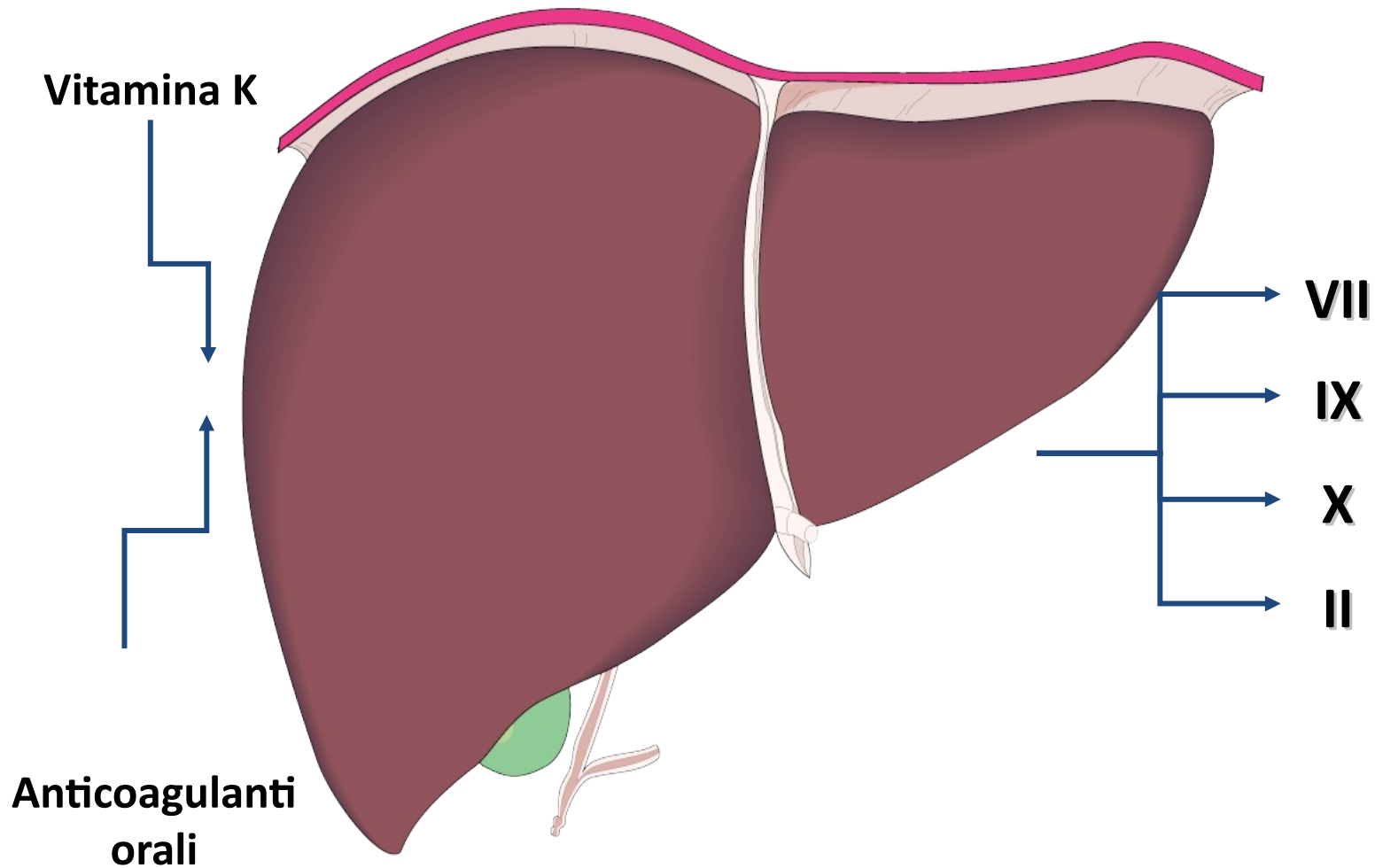
TAO e NAO

TAO

- Warfarin (Coumadin[®])
- Acenocumarolo (Sintrom[®])

- Inibitori della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X) prodotti dal fegato

Fattori coagulativi vitamina K-dipendenti



TAO: indicazioni

- Fibrillazione atriale
- TEP
- TVP
- Valvola cardiaca meccanica

TAO e variabilità individuale

- eterogeneità di risposta anche in base a alimentazione, terapie farmacologiche
- L'INR normale è circa 1: quello di un paziente anticoagulato deve essere fra 2 e 3 in funzione dell'indicazione del medico e delle diverse situazioni cliniche

TAO: valutazione del rischio

- Esistono tre tipi di rischio:
 - rischio di emorragia;
 - rischio tromboembolico;
 - rischio legato all'interazione tra farmaci.

Rischio di emorragia

- $\text{INR} \leq 1,5 \rightarrow$ procedura consentita
- $\text{INR} 2-4$ valutare di volta in volta il rapporto rischio/beneficio

Rischio emorragico periprocedurale

- Rischio basso:
 - estrazione dentaria
 - Procedure endodontiche
- Rischio elevato:
 - Procedure ricostruttive

Rischio emorragico periprocedurale- 2

- Paziente anziano
- Concomitante assunzione di farmaci antiaggreganti
- Piastrinopenia

TAO e rischio di tromboembolia-1

- Rischio tromboembolico → a cui potrebbe andare incontro a seguito di una modificazione o sospensione della terapia che assume cronicamente.. A parità di rischio, le conseguenze di un episodio tromboembolico sono molto più gravi (ictus, IMA, morte) rispetto alle conseguenze di un'emorragia che potrebbe verificarsi in seguito a manovre odontoiatriche, per la quale, esistono mezzi di controllo

TAO e rischio tromboembolia-2

- Per ogni condizione (FA, TEP, valvola meccanica..) esistono 3 classi di rischio tromboembolico:
 - Basso
 - Intermedio
 - elevato

TAO e rischio tromboembolico nell'FA

- Rischio elevato → episodio tromboembolico nei 3 mesi precedenti ed i pazienti affetti da una valvulopatia mitralica moderato-severa
- Rischio intermedio → episodio tromboembolico oltre i 3 mesi precedenti, pazienti di età superiore a 75 anni, pazienti con funzionalità ventricolare sinistra < 40% o con un atrio dilatato, pazienti affetti da coronaropatia ischemica, da ipertensione arteriosa e da diabete
- Rischio basso i rimanenti pazienti affetti da fibrillazione atriale

TAO e rischio tromboembolico nella valvola meccanica

- Sempre elevato

TAO e rischio tromboembolico nella TEP

- Rischio elevato → tromboembolia recente (<1 mese)
- Rischio intermedio → tromboembolia nei precedenti 1-3 mesi, obesi, pazienti affetti da neoplasia, trombofilia ereditaria e in caso di immobilizzazione preoperatoria.
- Rischio basso → tromboembolia oltre i 3 mesi precedenti, non essendo affetti da altri fattori di rischio.

TAO e bridging

- Scopo: minimizzare il rischio trombo-embolico in pazienti ad alto e intermedio rischio quando la terapia anticoagulante è sospesa e minimizzare il rischio di sanguinamento dopo procedure ad alto rischio.
- Modalità: utilizza eparina non frazionata o, per lo più, eparina a basso peso molecolare (EBPM), avviata alla sospensione di warfarin quando INR scende sotto i limiti terapeutici

TAO e interazione tra farmaci

- Nei pazienti in terapia anticoagulante non devono essere utilizzati i farmaci che interferiscono con l'emostasi; per la terapia antidolorifica, antiflogistica ed antipiretica bene paracetamolo
- Antibiotici: possono interagire con TAO

Riassumendo...

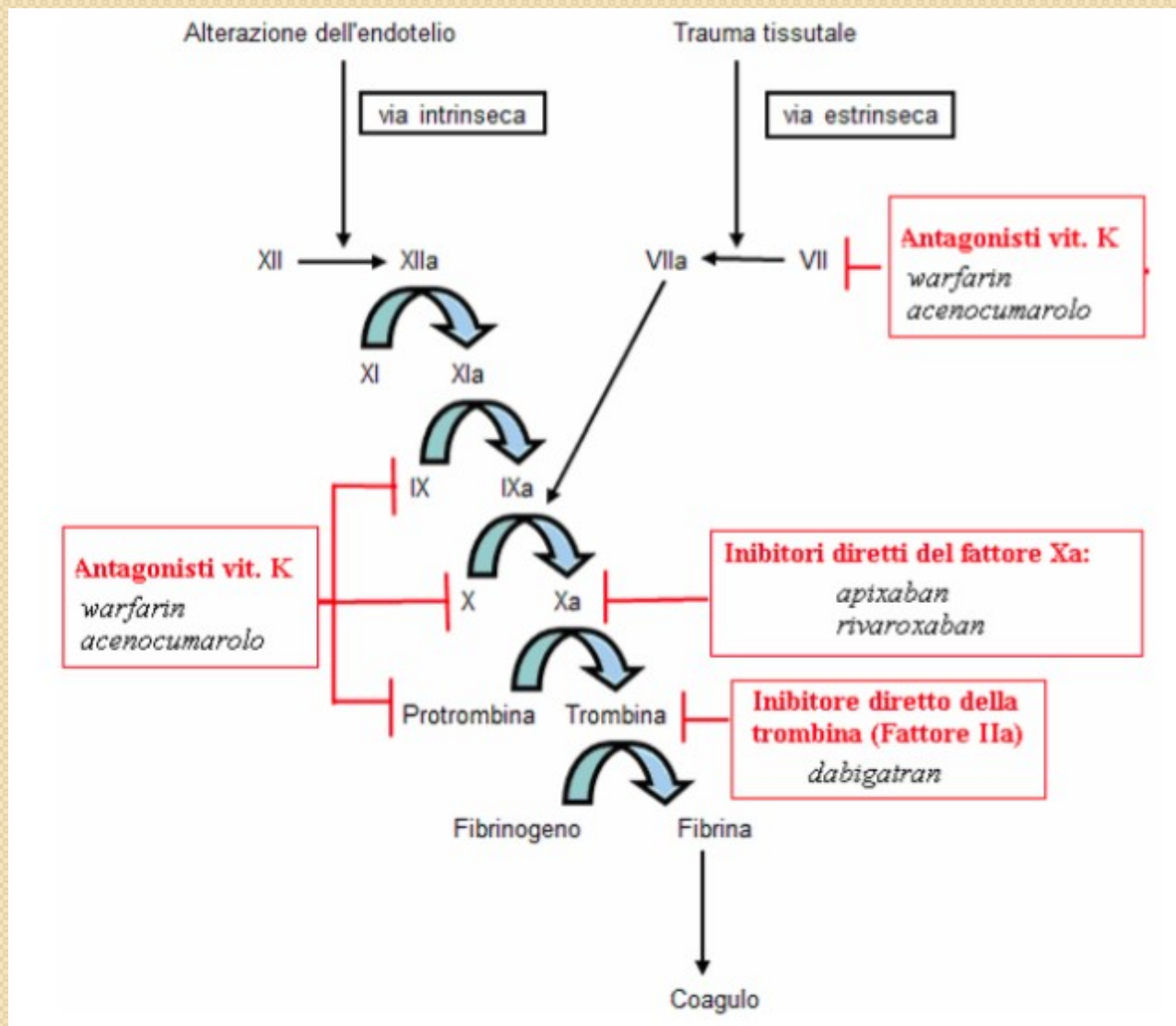
- Solo una minoranza di pazienti deve essere ospedalizzata quando il rischio tromboembolico fosse elevato a causa della patologia in atto e quando il paziente incorresse nel rischio di sanguinamento elevato qualora dovesse essere sottoposto ad intervento senza la possibilità di interrompere il trattamento anticoagulante.
- Alcuni pazienti possono essere sottoposti ad intervento chirurgico senza dover interrompere il trattamento
- Altri pazienti possono essere sottoposti a trattamento chirurgico dopo aver sostituito la TAO con le EBPM, a domicilio.

NAO

- Inibitori diretti del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban ed edoxaban) o della trombina (dabigatran)
- Apixaban: somministrazione bigiornaliera
- Dabigatran: somministrazione bigiornaliera
- Rivaroxaban: monosomministrazione
- Edoxaban: monosomministrazione

NAO: indicazioni

- Fibrillazione atriale
- TEP e TVP
- Profilassi TVP artroprotesi d'anca



NAO vs TAO

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori coagulaz. vit.-K dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
Profarmaco	No	No	No	Si
Biodisponibilità	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	una volta/die	una volta/die	due volte/die	due volte/die
Tempo effetto max	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
Emivita	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
Clearance renale	Nessuna	33%	25%	80%
Monitoraggio	Si	No	No	No
Interazioni	Molteplici	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

- La sospensione e la gestione del bridging con eparina va valutata in base al rischio emorragico e tromboembolico come visto per la TAO.